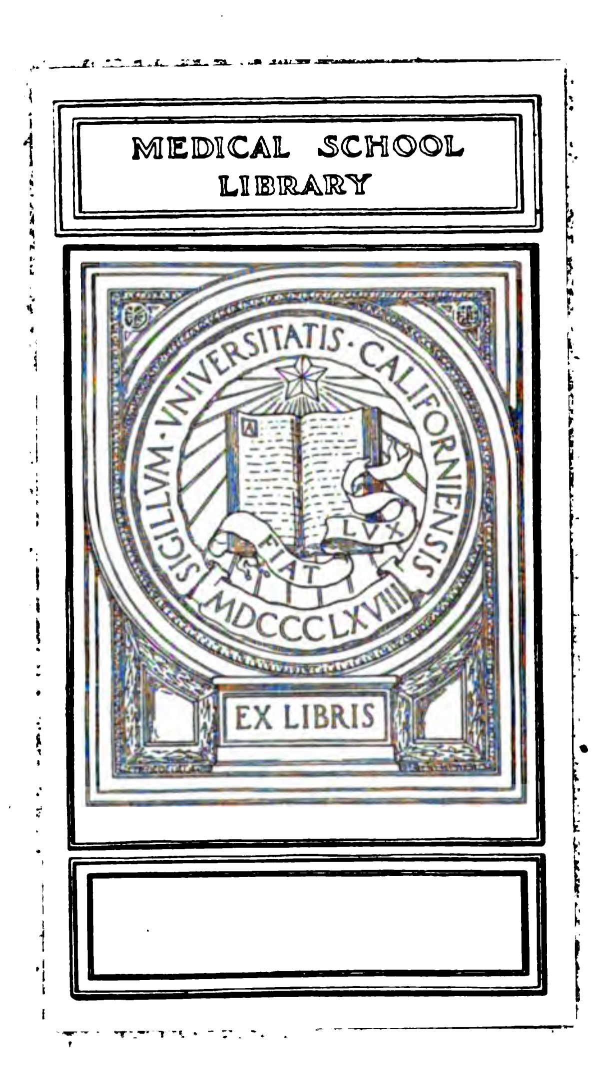
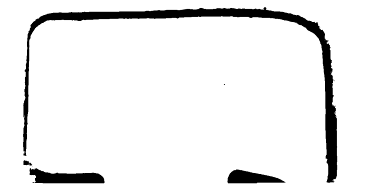


duplicate pages 103-108





ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

TOME XIX

CONDITIONS DE LA PUBLICATION

Les *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique* paraissent tous les deux mois.

PRIX DE L'ABONNEMENT ANNUEL :

Paris, **24** fr. — Départements, **25** fr. — Union postale, **26** fr.

ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

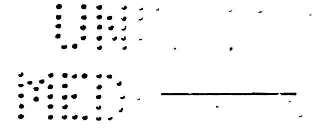
FONDÉES

Par J.-M. CHARCOT

PUBLIÉES PAR MM.

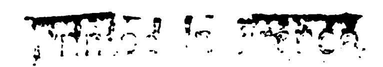
GRANCHER, JOFFROY, LÉPINE, ROGER

Secrétaires de la rédaction : CH. ACHARD, R. WURTZ



1re SÉRIE. — TOME DIX-NEUVIÈME. — 1907

Contenant 1 portrait et ~~15~~ 18 planches en noir et en couleurs hors texte
et 161 figures dans le texte.



PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1907

ARCHIVES
DE
MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
ET
D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ARTÉRIO-SCLÉROSE DU REIN

PAR MM.

O. JOSUÉ et C. ALEXANDRESCU

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE)

(PLANCHE I)

Dès les premières recherches de Johnson, de Gull et Sutton, l'histoire de l'artério-sclérose se trouve intimement associée à celle de la néphrite interstitielle. C'est en étudiant les modifications des artères rénales et viscérales dans les cas de petit rein contracté que les auteurs constatent la diffusion des lésions vasculaires dans tous les organes; ils notent en même temps que les lésions artérielles présentent partout les mêmes caractères.

G. Johnson[1] signale l'épaississement des parois des

1. GEORGE JOHNSON, On certain points in the anatomy and pathology of Bright's disease of the kidney. Roy. med. and chir. Soc. 10 déc. 1867 et *British Med. Journ.*, 21 déc. 1867.

G. JOHNSON, Pathology of chronic Bright's disease with contracted kidney with special reference to the theory of arterio-capillary-fibrosis, *Britich Med. Journ.*, 1872.

petites artères du rein et l'attribue à l'hypertrophie de leur couche musculaire; les artères du rein ne sont pas seules atteintes, mais les artérioles de la peau et des organes présentent les mêmes lésions. D'après Johnson, toutes ces altérations sont la conséquence de la dégénérescence du rein. Celle-ci détermine des modifications du sang. Les artérioles résistent au passage du sang nocif pour les organes, d'où l'hypertrophie de la musculature des artères et du ventricule gauche.

Gull et Sutton[1] envisagent les rapports entre le petit rein contracté et les lésions des artères d'un point de vue diamétralement opposé. Les altérations du rein sont partie d'une affection générale du système artériel et capillaire, dénommée par ces auteurs « arterio-capillary-fibrosis ». Le tableau clinique varie d'ailleurs avec l'organe le premier et le plus profondément atteint. La lésion consiste en la formation d'un tissu hyalin-fibroïde dans les parois des petites artères et en un changement hyalin-granuleux dans les capillaires correspondants. Les altérations siègent surtout en dehors de la couche musculaire, mais aussi dans la tunique interne de quelques artérioles. La couche musculaire, le plus souvent épaissie, est parfois atrophiée; les noyaux des cellules musculaires sont indistincts. La lumière des vaisseaux est rétrécie; certaines artères sont oblitérées. Ajoutons que l'on n'a pas retrouvé le dépôt de substance hyaline-fibroïde, décrit par Gull et Sutton dans la tunique externe des artères lésées. Par contre, la doctrine de l' « arterio-capillary-fibrosis », affection généralisée du système artériel, cause de la lésion rénale, a été confirmée par d'importantes recherches.

Mais le terme employé par les auteurs anglais n'est plus guère usité. On se sert, en général, du mot artério-sclérose, créé par Lobstein[2] en 1833 pour désigner l'épaississement de la tunique interne des gros troncs artériels.

1. William Gull et Henry G. Sutton, On the pathology of the morbid state commonly called chronic Bright's disease with contracted kidney (arterio-capillary-fibrosis). *Medico-Chirurgical Transactions*, vol. 55, 1872, p. 273.

2. Lobstein, *Traité d'anatomie pathologique*, p. 550, 1833.

Lancereaux[1] décrit les lésions artérielles dans son article du dictionnaire.

Debove et Letulle[2] précisent le rôle des altérations artérielles dans l'hypertrophie cardiaque de la néphrite interstitielle. Les lésions cardiaque et rénale sont la conséquence de l'artério-sclérose; toutes deux sont des localisations d'un même processus morbide, toutes deux sont les co-effets d'une même cause.

Ziegler[3] s'attache à l'étude des petits reins contractés. Il insiste sur les altérations des artérioles et des capillaires, et considère ces lésions comme déterminant l'atrophie du rein.

Cornil et Brault[4] décrivent en détail la « cirrhose vasculaire » du rein. Ils réagissent contre l'opinion de Charcot, qui, à la suite de recherches expérimentales poursuivies en collaboration avec Gombault, fait la première place à la cirrhose épithéliale et laisse dans l'ombre les lésions vasculaires.

Hippolyte Martin applique au rein comme aux autres organes sa théorie de la sclérose dystrophique. Les lésions scléreuses débutent dans les régions les plus éloignées des vaisseaux; celles-ci, moins bien nourries, sont les premières atteintes quand la circulation est gênée par suite des altérations des artères. A côté de la sclérose dystrophique, on observe la sclérose inflammatoire, due à la propagation de l'inflammation des artères aux parties voisines.

Jores[5] enfin précise les lésions des artères dans l'artério-sclérose. Il étudie les altérations des artères du rein dans la

1. LANCEREAUX, article *Rein* du *Dictionnaire Dechambre.*

2. DEBOVE et LETULLE, Recherches anatomiques et cliniques sur l'hypertrophie cardiaque de la néphrite interstitielle. *Arch. gén. de Méd.*, 1880, p. 275.

3. ZIEGLER, Ueber die Ursachen den Niereschrumpfung nebst Bemerkungen uber die Unterscheidung verschiedener Formen der Nephritis. *Deutsches Archiv f. klinische Medicin*, 1880, vol. 25 p. 586.

4. CORNIL et BRAULT, Études sur la pathologie du rein. Paris, 1884.

5. JORES, Wesen und Entwickelung der Arteriosklerose. Wiesbaden. 1903.

JORES, Uber die Arteriosklerose der kleinen Organarterien und ihre Beziehungen zur Nephritis. *Virch. Arch.*, vol. 178, 1904, n° 367.

JORES, Hypertrophie und Arteriosklerose in den Nierenarterien *Virch. Arch*, vol. 181, 1905, p. 568.

néphrite interstitielle avec son élève Prym[1]. Ces auteurs insistent sur les lésions dégénératives des artères du rein.

Toutes ces recherches confirment, somme toute, l'opinion de Gull et Sutton : il existe une affection généralisée du système artériel, dont la lésion rénale est une des localisations.

Tout au contraire, Brault[2] s'élève contre la doctrine de l'artério-sclérose. Pour cet auteur, la néphrite interstitielle n'est pas la conséquence d'une affection portant sur un seul système anatomique, le système artériel en l'espèce. Ce que l'on observe ce sont des altérations à évolution plus ou moins lente atteignant tel ou tel département du rein. Dans les régions atteintes, tubes contournés, artères, glomérules peuvent être lésés, puis transformés en tissu scléreux. La systématisation n'est qu'apparente; on ne la trouve pas quand on examine les préparations sans parti pris. En effet, il n'y a aucun rapport, d'après Brault, entre le degré des lésions artérielles et celui des altérations scléreuses.



Nos recherches ont porté sur 23 cas. Nous avons utilisé les techniques nouvelles pour l'étude des tissus élastique et musculaire et des lésions dégénératives des artères. Après fixation dans le formol au 1/10e, les pièces sont lavées pendant 48 heures dans l'eau courante, puis incluses dans la paraffine et débitées en coupes minces. Les coupes sont ensuite colorées par l'orcéine d'Unna ou de préférence par la fuchséline de Weigert, puis traitées par l'hématoxyline au fer et le réactif de Van Gieson modifiés par Weigert. Les préparations que l'on obtient par cette technique permettent de distinguer d'une façon particulièrement nette les modifications du tissu élastique, des cellules musculaires et du tissu conjonctif. D'autres préparations sont simplement colorées par l'éosine et l'hématéine.

1. Prym, Uber die Veränderungen der arteriellen Gefäse bei interstitieller Nephritis. *Virch. Arch.*, vol. 177, p. 485, 1904.
2. Brault, Article *Rein*, Traité Charcot, Bouchard, Brissaud et « les artérites leur rôle en pathologie ». *Encyclopédie scientifique des aide-mémoire* (Léauté).

On est obligé de procéder de façon différente pour étudier à la fois la graisse et le tissu élastique. En effet, l'alcool absolu et surtout le xylol dissolvent en partie la graisse, même quand celle-ci a été préalablement fixée par l'acide osmique. Pour éviter cet inconvénient, il faut couper après durcissement par congélation les pièces fixées dans le formol. Les coupes sont ensuite traitées par le sudau III ou le scarlach R associé à la fuchséline suivant la technique imaginée par Fischer.

Pour colorer le tissu élastique par l'orcéine d'Unna[1], on se sert de la solution suivante :

Orcéine (Grubler) . . .	1 gramme.
HCl.	1 cc.
Alcool absolu	100 —

Les coupes étant collées, on pose les lames sur une platine chauffante, on recouvre les préparations de réactif, puis on chauffe très légèrement. Au bout de quelques minutes, le réactif, en partie évaporé, s'épaissit; on ajoute alors du colorant : on laisse les préparations en contact avec le colorant pendant un quart d'heure environ. La température ne doit pas dépasser 30 à 35° environ. Ceci fait, on lave à l'eau, puis on décolore à l'alcool contenant 1 p. 100 d'acide chlorhydrique. La préparation ne présente alors que le tissu élastique, coloré en brun foncé. On peut colorer ensuite les autres tissus par l'hématoxyline et le van Gieson.

La fuchséline de Weigert[2] nous a donné de meilleurs résultats que l'orcéine. Nous conseillons de préparer le réactif soi-même. Pour cela, on fait une solution de fuchsine (Grubler) (chlorhydrate de rosaniline, ne pas confondre avec la fuchsine acide) à 1 p. 100 dans l'eau ; on ajoute à cette solution 2 p. 100 de résorcine. On chauffe 200 cc. de cette solution dans une capsule. Quand l'ébullition est survenue on ajoute 25 cc. de perchlorure de fer et l'on fait bouillir le tout 2 à 5 minutes en agitant le liquide. Il se fait un précipité. On laisse refroidir le tout et, sans qu'il soit nécessaire que le refroidissement soit complet, on verse sur un filtre. On jette le filtrat et on garde le précipité que l'on laisse sécher sur le filtre ; il n'est pas nécessaire que la dessiccation soit complète. On prend le filtre avec précaution, on l'enlève de l'entonnoir et on le met dans la capsule même qui a servi en premier lieu. On fait bouillir le précipité, en l'agitant et en enlevant avec une pince les mor-

1. Unna, Elastin und Elacin, Monatschrifte fur praktische Dermatologie, vol. 19, 1894, p. 397.
2. C. Weigert, Ueber eine Methode zur Färburg elastichen Fasern (*Centralbl. f. allgemeine Path. u. pathol. Anatomie,* 1er mai 1898, p. 289).

ceaux du filtre, dans 200 cc. d'alcool à 95 p. 100 environ. On laisse refroidir, on filtre, on ajoute de l'alcool q. s. 200 cc. et 4 cc. d'acide chlorhydrique. On laisse les coupes 4 à 10 minutes dans cette solution, on décolore ensuite par l'alcool avec 1 p. 100 d'acide chlorhydrique. Les fibres élastiques apparaissent en bleu noir.

L'hématoxyline au fer et le van Gieson, suivant la méthode perfectionnée par Weigert [1], donnent de bons résultats pour les préparations dont les fibres élastiques sont déjà colorées. Cette coloration se fait en deux temps. On commence par la coloration par l'hématoxyline au fer. On fait deux solutions :

Solution A : 1 gr. d'hématoxyline dans 100 cc. d'alcool à 95°.

Solution B :	Perchlorure de fer	4 cc.
	Acide chlorhydrique	1 —
	Eau	95 —

Mélanger, au moment de s'en servir, parties égales des solutions A et B. Le mélange est utilisable tant qu'il ne dégage pas une forte odeur d'éther. On lave à l'eau, puis on colore avec :

Solution saturée d'acide picrique à la température de la chambre, filtrée . . . . 100 parties

Solution à 1 p. 100 de fuchsine acide dans l'eau . . . 10 —

On monte ensuite dans le baume de Canada après passage dans l'eau, l'alcool absolu et le xylol.

Voici maintenant le mode de préparation du réactif de Fischer [2] pour la coloration simultanée de la graisse et des fibres élastiques. A 74 cc. de fuchséline, on ajoute 26 cc. d'eau distillée ; on porte à l'ébullition ; on ajoute à la solution bouillante un excès de scarlach R ou de sudau III. On laisse refroidir complètement. Les coupes sont faites après congélation, les pièces ayant été fixées au formol au 1/10e. On les laisse ensuite une heure en contact avec le réactif. Il faut filtrer la solution colorante avant de s'en servir et couvrir le godet avec soin pour éviter les précipités. On différencie ensuite en traitant les préparations avec une solution bouillante de scarlach R ou de sudau III dans l'alcool à 70°, que l'on filtre en s'en servant ; on couvre le godet et on laisse 15 minutes en contact. Ceci fait, on lave les coupes à l'eau et on les monte à la glycérine. La graisse apparaît en rouge et les fibres élastiques en bleu noir foncé. On distingue les autres tissus dans le fond.



Si l'on applique les techniques histologiques récentes à l'étude des altérations chroniques des artères, on ne tarde

1. Weigert, Eine Kleine Verbesserung der Hämatoxylin van Gieson Methode (*Zeitschrift f. Wissensch. Mikroscopie*, vol. 21, 1904, p. 1).

2. Fischer, Weiteres zur Technik der Elastinfarben (*Virch. Arch.*, vol. 172, p. 517).

pas à s'apercevoir que l'épaississement de l'endartère ne constitue pas l'unique lésion observée. Jores[1] a eu le grand mérite de faire le départ entre les altérations qui relèvent de l'artério-sclérose et celles qui caractérisent l'endartérite chronique oblitérante. Dans cette dernière la tunique interne est épaissie par adjonction de tissu conjonctif parcouru par un mince réseau élastique; la membrane limitante interne est en général peu altérée; elle n'est nullement hyperplasiée.

Dans l'artério-sclérose au contraire, les modifications portent principalement sur les éléments élastique et musculaire de la paroi vasculaire. Les lésions sont la conséquence d'un double processus, hyperplasique d'une part, dégénératif de l'autre. A l'hyperplasie appartiennent le dédoublement par clivage de la lame élastique interne, l'épaississement de la tunique musculaire. Par contre les foyers de dégénérescence graisseuse, la disparition des noyaux des cellules musculaire, etc., sont incontestablement l'indice d'une évolution dégénérative.

Les lésions artério-scléreuses présentent partout le même aspect général; les différences que l'on peut observer dépendent uniquement du calibre et de la structure histologique des vaisseaux. Les altérations sont particulièrement fréquentes et variées au niveau des reins. On trouve dans ces organes des lésions artério-scléreuses des grosses et moyennes artères, des artérioles et des capillaires glomérulaires.

Les grosses et les moyennes artères du rein ont des parois plus épaisses que normalement par suite de l'hyperplasie des cellules musculaires et de la lame élastique interne. Cette dernière est dédoublée en un certain nombre de lamelles secondaires; celles-ci restent indépendantes dans toute la circonférence du vaisseau ou se réunissent à nouveau après s'être séparées (voir pl. I, fig. 1). Entre les lamelles se trouve du tissu conjonctif qui a subi par places la dégénérescence hyaline comme le montre la coloration

1. Jores, *loco citato*.

rouge brillant qu'il prend par le van Gieson. On distingue aussi dans l'écartement des lamelles élastiques des cellules musculaires à grand axe parallèle à la direction du vaisseau. Elles sont coupées en travers dans les coupes perpendiculaires à l'axe du vaisseau; elles se présentent alors dans les préparations colorées à la fuchséline, van Gieson et hématoxyline au fer sous l'aspect de noyaux ronds et petits entourés d'un protoplasme teinté en jaune; le noyau manque quand la coupe porte sur les extrémités de la cellule musculaire. La couche musculaire est le plus souvent épaissie. Parfois cependant cette couche est au contraire amincie; elle semble être en pareil cas envahie et suppléée par les lames élastiques dédoublées et hyperplasiées. Les cellules musculaires sont fréquemment altérées : le noyau se colore mal ou ne prend même plus du tout les substances colorantes, le protoplasma est creusé de vacuoles arrondies, souvent périnucléaires. Autour du vaisseau le tissu conjonctif est souvent un peu épaissi. Il est intéressant de noter qu'on ne trouve pas autour des artères le dépôt hyalin signalé par Gull et Sutton, dépôt qui constitue selon ces auteurs la lésion essentielle de l'artério-sclérose. A l'aide des colorants spéciaux, on constate parfois quelques gouttelettes de graisse entre les lamelles élastiques dédoublées et au niveau de la couche musculaire, mais la dégénérescence graisseuse est loin de s'observer dans toutes les artères altérées. Enfin certaines artères présentent des sinuosités anormales qui apparaissent parfois d'une façon remarquable dans les coupes.

Les fines artérioles glomérulaires afférentes et efférentes sont souvent normales. Dans d'autres cas, elles sont dégénérées. Les cellules musculaires confondues, à noyau indistinct, se colorent en jaune brillant par le van Gieson, elles ont un aspect cassant et sont plongées dans une substance réfringente. En examinant des coupes à congélation traitées par la méthode de Fischer, on voit dans certains cas des amas de graisse colorés en rouge dans la paroi des artérioles (pl. I, fig. 2). La graisse siège en dedans des cellules musculaires et de la mince lame élastique interne; parfois

elle envahit les cellules musculaires ; dans certains cas elle pénètre dans la lumière du vaisseau qu'elle oblitère. La graisse apparaît en général sous forme de gouttelettes, plus rarement elle est diffuse sans limite nette, reconnaissable par la coloration rouge qu'elle prend par le sudau III ou le scarlach R.

Les glomérules sont fréquemment altérés. Ils sont souvent atteints de dégénérescence hyaline. Les lésions portent sur le bouquet vasculaire et sur la capsule. A un premier stade on voit que l'endothélium des capillaires est épaissi par dépôt à sa surface d'une substance colorée en jaune roux par le van Gieson; les capillaires glomérulaires prennent un aspect homogène. En même temps la capsule épaissie se colore en rouge brillant. Il existe parfois des adhérences anormales entre le bouquet vasculaire et la capsule; dans d'autres cas, l'espace qui se trouve entre les vaisseaux et la capsule est augmenté par suite de l'atrophie et du tassement des capillaires. Quand la lésion est plus avancée, le glomérule diminue de volume, apparaît dans les préparations colorées au van Gieson, comme un globe, formé à la périphérie par une masse séreuse rouge brillant, vaguement feuilletée, contenant des noyaux, parfois limitée en dehors par des fibres élastiques de nouvelle formation, et constitué au centre par une substance jaune trouble semée de noyaux où l'on reconnaît parfois des anses capillaires plus ou moins complètement oblitérées. Un degré de plus, et le glomérule tend à se confondre avec le tissu conjonctif voisin (pl. fig. 3). En se servant de la méthode de Fischer, on constate que les capillaires glomérulaires sont atteints par places de dégénérescence graisseuse comme les artères artério-scléreuses. La graisse s'y trouve aussi, comme dans les artères, tantôt diffuse, tantôt collectée en gouttelettes (voir pl. 1, fig. 4).

Toutes les lésions vasculaires que nous venons de décrire présentent d'une façon très nette les caractères qui appartiennent en propre à l'artério-sclérose. Elles ne sont nullement inflammatoires, mais sont la conséquence d'une double évolution pathologique à la fois hyperplasique et dégénérative.

*
* *

Si l'on envisage la distribution des lésions artério-scléreuses dans l'organisme, on constate que celles-ci sont disséminées sans ordre. On ne peut pas, d'une manière générale, établir de progression des lésions ni du centre à la périphérie, ni en sens inverse. Il est à remarquer cependant que les artères du rein sont très souvent atteintes. Mais elles ne le sont pas toutes avec la même fréquence, ni avec la même intensité. Nos recherches le prouvent nettement.

En effet nous avons constaté, 22 fois sur les 23 cas étudiés, des lésions artério-scléreuses des grosses et moyennes artères du rein. Ces altérations s'observent donc très fréquemment. Dans 16 cas, les altérations étaient extrêmement intenses.

Précisons les faits et voyons si les lésions des grosses et moyennes artères coïncident avec la néphrite interstitielle. Sur nos 23 observations anatomo-pathologiques, 17 ont trait à des néphrites interstitielles artério-scléreuses qui se répartissent de la façon suivante :

Sclérose très intense.	3 cas
Sclérose d'intensité moyenne . . .	5 —
Sclérose légère.	9 —

Pour les 6 autres cas, il y avait :

Lésions épithéliales sans sclérose. .	4 cas
Sclérose péritubulaire..	2 —

Dans ces deux derniers cas, les altérations étaient très différentes de ce que l'on observe dans l'artério-sclérose. Le tissu scléreux, lâche, œdémateux, formait des bandes régulières qui séparaient les tubes urinifères sans modifier leur disposition générale. Il n'y avait pas de zones irrégulières de tissu scléreux condensé, de sclérose avec atrophie et dégénérescence des glomérules, d'atrophie et de dilatation des tubes, toutes lésions qui, dans la néphrite interstitielle

artério-scléreuse, déterminent la dislocation topographique du rein.

En résumé nous avons étudié 6 cas où il n'y avait pas de lésions de néphrite interstitielle artério-scléreuse. Or sur ces 6 cas, 5 présentaient des lésions artério-scléreuses des grosses et moyennes artères.

Pour ce qui est des deux cas de sclérose péritubulaire, les altérations des grosses et moyennes artères assez marquées dans un cas étaient très peu intenses dans l'autre. Trois fois sur les quatre cas où les lésions portaient surtout sur l'épithélium sans sclérose, il existait des altérations des artères d'un certain calibre. Les lésions artério-scléreuses étaient très intenses dans deux cas, légères dans un autre et manquaient dans le quatrième. La conclusion s'impose : *il peut y avoir des lésions artério-scléreuses des grosses et moyennes artères du rein en l'absence de toute néphrite interstitielle.*

Voyons maintenant l'état des grosses et moyennes artères, dans nos 17 cas de néphrite interstitielle. Elles étaient lésées dans tous les cas. Sur les neuf cas où la sclérose était légère, les altérations des grosses et moyennes artères étaient très intenses dans huit cas, un peu moins dans le neuvième. Les lésions étaient très marquées dans les cinq cas de sclérose d'intensité moyenne. Il n'en était pas de même pour les trois cas où la sclérose était très marquée : les altérations des grosses et moyennes artères étaient très intenses une fois seulement, mais elles étaient moins avancées dans les deux autres cas et notamment dans le rein qui, de tous ceux que nous avons examinés, présentait les lésions les plus intenses. Il peut donc y avoir des altérations marquées des grosses et moyennes artères du rein avec des lésions scléreuses légères. Par contre, on observe des lésions de ces artères moins avancées dans certains cas de sclérose très marquée. Il résulte de ces constatations que *les altérations des grosses et moyennes artères ne commandent pas l'évolution et la disposition des lésions scléreuses.*

Les caractères histologiques des lésions que nous avons décrites plus haut nous conduisaient aux mêmes conclu-

sions. Nous avons insisté sur ce fait que les altérations des artères sont hyperplasiques et dégénératives, mais non inflammatoires ; elles n'ont donc pas de tendance à envahir les régions voisines. Nulle part nous n'avons vu de bandes de sclérose partant nettement de la partie externe de l'artère pour envoyer des expansions rétractiles dans les tissus voisins et les enserrer. A la vérité, les artères lésées peuvent cheminer dans des zones sclérosées, mais cela ne prouve nullement que ces vaisseaux constituent le point de départ et la directrice du tissu pathologique. Comme nous l'avons vu, M. Brault s'appuie sur ces faits pour nier la réalité des scléroses rénales d'origine vasculaire.

S'il nous semble démontré que les moyennes et grosses artères ne jouent pas le rôle qu'on a voulu leur attribuer dans la genèse des lésions scléreuses, il n'en est plus de même lorsqu'on envisage les lésions artério-scléreuses des fines ramifications artérielles et des capillaires glomérulaires. Il existe des rapports très nets entre les altérations de ces vaisseaux et la sclérose du rein. Parmi les lésions vasculaires, la dégénérescence graisseuse des parois des artérioles et des capillaires mérite une place à part. Cette lésion est surtout marquée quand la sclérose est intense.

Examinons d'abord à ce point de vue les cas où il n'y a pas de néphrite interstitielle. Sur nos deux cas de sclérose péritubulaire, il y a dans un cas des altérations artério-scléreuses dégénératives légères de quelques artérioles et des capillaires glomérulaires ; dans deux cas sur quatre de néphrite épithéliale, il y a des lésions analogues tout à fait minimes. Mais en se servant de la méthode de Fischer, il n'est pas possible de constater de dégénérescence graisseuse des parois vasculaires. On distingue par contre, très nettement dans certains cas de la dégénérescence graisseuse des cellules épithéliales. On trouve aussi, mais rarement, quelques granulations de graisse dans les glomérules. Les artérioles et les glomérules ne présentent donc que des lésions artério-scléreuses minimes dans les cas où il n'y a pas de néphrite interstitielle.

Les lésions artério-scléreuses des artérioles et des capil-

laires glomérulaires sont beaucoup plus marquées dans les neuf scléroses rénales légères. On trouve de la graisse dans la paroi du vaisseau et dans certains glomérules; mais celle-ci est peu abondante et la lésion ne porte que sur quelques artères et capillaires. Les altérations sont à la fois plus intenses et plus généralisées dans les cinq cas de sclérose rénale de moyenne intensité. On constate des lésions dégénératives marquées; la graisse existe dans les parois vasculaires à l'état diffus ou collectée en gouttelettes, elle forme de véritables thromboses dans quelques artérioles. Enfin, les altérations atteignent leur plus haut degré dans les trois cas de sclérose rénale intense. Dans certaines préparations colorées par les méthodes appropriées, presque toutes les artérioles et les capillaires glomérulaires paraissent envahis par la graisse, sans préjudice des autres lésions artério-scléreuses.

Il y a donc un rapport étroit entre le degré des lésions artério-scléreuses des artérioles et des capillaires glomérulaires et la sclérose du rein. Les lésions de dégénérescence graisseuse offrent une importance particulière à ce point de vue; très marquées quand la sclérose est intense, elles sont, au contraire, minimes quand la sclérose est légère.

La topographie des lésions scléreuses et artérielles fournit un autre argument en faveur du rôle des altérations des capillaires et des artérioles. En effet, il peut y avoir des plaques de sclérose où l'on ne trouve comprise aucune grosse ni moyenne artère. De plus, s'il y a des zones sclérosées au milieu desquelles on voit des moyennes et grosses artères très altérées, on observe aussi des artères de calibre profondément lésées dans des régions où il n'y a pas trace de tissu scléreux. Mais, par contre, jamais on ne constate de lésions scléreuses sans altérations profondes et surtout graisseuses des artérioles et des capillaires. Ces dernières lésions sont exactement proportionnelles comme étendue et comme intensité à la sclérose rénale.

*
* *

Comment les lésions dégénératives des artérioles et des capillaires peuvent-elles déterminer la néphrite interstitielle? Pour bien comprendre la pathogénie des lésions scléreuses du rein chez les artério-scléreux, il nous paraît nécessaire de préciser l'évolution générale des lésions scléreuses.

Il existe deux grandes variétés de sclérose. Certaines scléroses sont causées par l'évolution spéciale d'éléments anatomiques surajoutés, leucocytes ou tissu conjonctif proliféré. En pareil cas le tissu de sclérose est surajouté aux tissus existant antérieurement, Nous désignerons cette variété de sclérose sous le nom de sclérose additionnelle ou EPYPHOSCLÉROSE (ἐπι ὑφης, en plus du tissu). L'évolution des lésions se fait souvent en deux phases; l'organe atteint d'épyphosclérose s'hypertrophie d'abord, puis dans une deuxième période, survient l'atrophie quand le tissu néoformé tend à se rétracter.

Tout autre est la genèse de la deuxième variété de sclérose. Ici le tissu pathologique n'est pas surajouté aux éléments préexistants, mais il prend la place de certaines portions détruites de l'organe. Il s'est formé une véritable cicatrice à la place des éléments nobles disparus. Nous désignerons cette variété de sclérose sous le nom de sclérose de remplacement ou ANTYPHOSCLÉROSE (ἀντί ὑφῆς à la place du tissu). L'organe sclérosé ne passe pas par une phase d'hypertrophie. L'atrophie est immédiate et primitive, causée par l'affaissement des parties de l'organe détruites, puis remplacées par du tissu de sclérose.

La néphrite interstitielle des artério-scléreux rentre manifestement dans la classe des antyphoscléroses. L'atrophie des tubes et de l'épithélium qui les tapisse, l'atrophie et la dégénérescence des glomérules sont à l'origine des lésions scléreuses. On s'en rend parfaitement compte en étudiant, non des cas de sclérose avancée, où toutes les portions de l'organe sont envahies par le tissu scléreux, mais des reins où les lésions sont au début de leur évolution. On constate

alors aisément que l'atrophie des tubes et des glomérules n'est pas consécutive à la sclérose. Ces lésions précèdent au contraire la sclérose. Elles ne sont en aucune façon la conséquence de la rétraction du tissu scléreux. La sclérose est consécutive aux lésions dégénératives de certaines portions du rein. Elle forme une sorte de tissu cicatriciel de remplissage qui prend la place du tissu rénal dégénéré et affaissé.

Quelle est la cause de l'atrophie primitive des tubes urinifères chez les artério-scléreux? Ce sont les lésions vasculaires et plus particulièrement celles des artérioles et des capillaires glomérulaires. Comme l'a déjà montré Ziegler, le bouquet glomérulaire lui-même ou les artérioles qui le desservent sont devenus plus ou moins complètement imperméables au sang. Par suite le glomérule est fonctionnellement supprimé ainsi que le tube urinifère correspondant. Celui-ci s'atrophie, dégénère; l'épithélium perd ses caractères différentiels et devient cubique; puis il finit par disparaître. En fin de compte, le tube atrophié et dégénéré, ayant perdu toute aptitude fonctionnelle, est remplacé par du tissu scléreux. Le glomérule atrophié, atteint de dégénérescence hyaline, se distingue quelque temps des parties voisines, puis finit par se confondre avec le tissu conjonctif fibreux.

Par ce mécanisme s'explique parfaitement la diminution du nombre des tubes urinifères dans les reins atteints de néphrite interstitielle artério-scléreuse. De plus les régions en collapsus, atrophiées, se trouvent en retrait sur les régions voisines mieux conservées qui forment une véritable saillie, une sorte de granulation. Les artères devenues trop longues pour les territoires atrophiés deviennent sinueuses et se contournent en tire-bouchon.

La néphrite interstitielle est donc la conséquence directe de l'artério-sclérose. Elle survient quand les artérioles et les capillaires du système glomérulaire sont atteints.

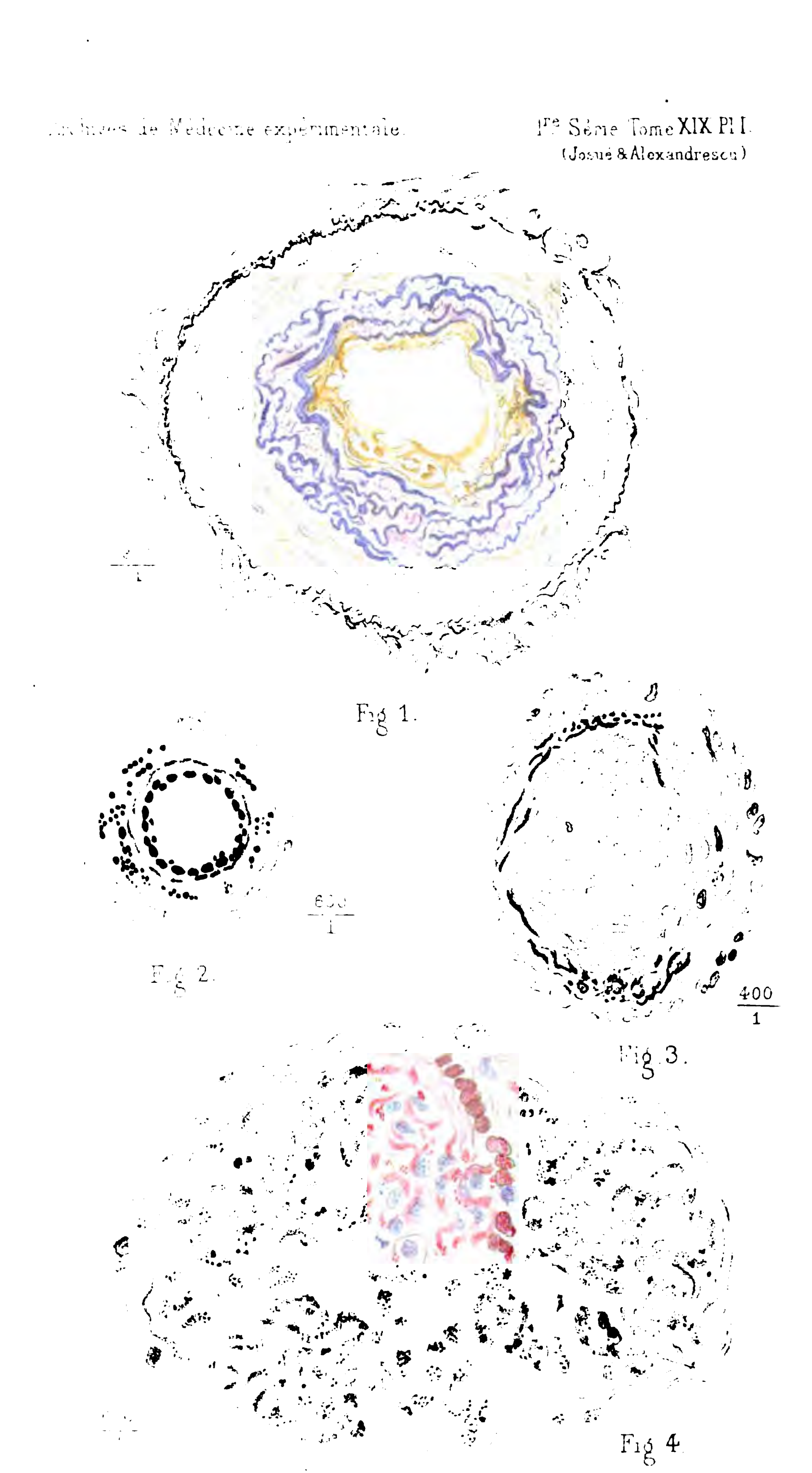
L'artério-sclérose est d'ailleurs loin d'être la seule cause capable de déterminer l'atrophie scléreuse du rein. D'autres facteurs pathologiques peuvent amener la dégénérescence et l'atrophie des glomérules et des tubes avec apparition de sclérose de remplacement. On observe aussi au niveau des

reins des altérations d'épyphosclérose, et celles-ci évoluent parfois dans le sens de la rétraction. Il est incontestable cependant que les lésions histologiques des vaisseaux impriment un cachet spécial au rein contracté artério-scléreux. L'évolution clinique de cette affection est elle-même sous la dépendance de l'extension des altérations vasculaires dans le rein et dans les autres organes. Parmi les néphropathies le rein contracté artério-scléreux constitue donc une entité morbide bien individualisée.

Aussi bien les lésions artério-scléreuses sont-elles parfois associées à des altérations rénales aiguës, subaiguës ou chroniques de nature différente. Dans ces cas on pourra faire en général sans trop de difficulté le départ des altérations artério-scléreuses d'après les caractères si spéciaux des lésions des vaisseaux, des glomérules et des tubes. Le plus souvent la complexité des altérations rénales résulte alors de coïncidences morbides. Des maladies infectieuses ou toxiques ont touché le rein soumis à la lente évolution de l'artério-sclérose et l'on retrouve la trace plus ou moins profonde et plus ou moins récente des processus morbides surajoutés.

On peut se demander néanmoins s'il s'agit toujours de simples coïncidences. Des altérations rénales ne sont-elles pas capables de retentir à leur tour sur le système artériel et d'y déterminer l'artério-sclérose? On sait le rôle que certains auteurs font jouer à l'hypertension artérielle dans la genèse de l'artério-sclérose. Or, l'élévation de la tension artérielle que l'on observe dans certaines néphrites ne pourrait-elle déterminer à son tour des altérations des artères? Cette opinion, très rapprochée de la théorie émise par Johnson, a été reprise par Friedmann[1]. Cet auteur décrit l'hyperplasie de la tunique musculaire et le dédoublement de la lame élastique interne des artères des reins atteints de néphrite. Il considère ces altérations comme spéciales aux cas de lésion rénale, et comme dues à l'hypertension. Mais il a tort de les séparer de l'artério-sclérose dont elles constituent en réalité le premier degré.

1. Ulrich Friedmann, Uber die Veränderungen der kleinen Arterien bei Nierenerkrankrungen *Virch. Arch.* vol. 159, 1900.



Archives de Médecine expérimentale.
1re Série Tome XIX Pl I.
(Josué & Alexandrescu)
Fig 1.
Fig 2.
Fig 3.
400
1
Fig 4.
V. Roussel lith

Peut-être la complexité des lésions que l'on observe parfois s'expliquerait-elle de cette façon. S'il est possible en effet que certaines néphrites figurent parmi les causes de l'artério-sclérose, il n'est pas illogique de penser que des lésions artério-scléreuses consécutives puissent atteindre des reins déjà atteints de néphrite.

EXPLICATION DE LA PLANCHE I

Fig. 1. — Artère du rein de moyen calibre atteinte d'artério-sclérose.
(Coloration par la fuchséline, le van Gieson et l'hématoxyline au fer. Gross[t] 300/1).

La lame élastique interne plissée est dédoublée en un certain nombre de lamelles secondaires. Entre ces lamelles on distingue un peu du tissu conjonctif coloré en rose et des cellules musculaires peu distinctes coupées en travers. La couche moyenne est épaissie. Les cellules musculaires colorées en jaune sont peu distinctes, leurs noyaux ne se colorent pas pour la plupart, quelques-uns sont à peine teintés.

Fig. 2. — Artériole du rein atteinte de lésions artério-scléreuses, coupe à congélation.
(Coloration par la méthode de Fischer, obj. immersion Verick 1/15 oc. 3. Gross[t] 600/1.

On voit des gouttelettes de graisse dans la tunique moyenne et la tunique interne.

Fig. 3. — Glomérule atteint de dégénérescence hyaline.
(Coloration par la fuchséline, le van Gieson et l'hématoxyline au fer. Gross[t] 400/1).

La partie périphérique du glomérule limitée dans une partie de son contour par des lamelles élastiques de nouvelle formation est constituée par une substance réfringente, colorée en rouge brillant par le van Gieson, vaguement feuilletée, contenant quelques noyaux allongés.

La partie centrale colorée en jaune présente encore vaguement l'apparence du peloton vasculaire.

Fig. 4. — Glomérule présentant les lésions de dégénérescence graisseuse des capillaires.
(Coupe à congélation, coloration par la méthode de Fischer, obj. à immersion Verick 1/15 oc. 3. Gross[t] 600/1.

Les parois des capillaires glomérulaires ont subi la dégénérescence graisseuse. La graisse colorée en rouge est tantôt diffuse, tantôt collectée en fines gouttelettes.

II

MÉNINGO-ENCÉPHALITE SUBAIGUË CHEZ UN TUBERCULEUX

PAR MM.

L. ALQUIER et **BAUDOUIN**

Chef des travaux anatomiques à la clinique des maladies nerveuses.

Interne des hôpitaux.

(TRAVAIL DE LA CLINIQUE ET DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR RAYMOND)

(PLANCHE II)

A l'heure actuelle, l'étude des méningo-encéphalites aiguës et subaiguës est à peine ébauchée. D'après les livres classiques, leur histoire clinique se confond avec celle des méningites aiguës et des abcès cérébraux : les exemples que l'on en connaît ont été presque tous des trouvailles d'autopsie. Au point de vue anatomique nous ne sommes guère mieux fixés : malgré de nombreux et importants travaux, l'accord est loin d'être fait sur les rapports existant entre l'encéphalite, les méningites et les ramollissements : chaque auteur a sa manière de voir, plus ou moins différente de celle des autres.

Voici un fait de tous points remarquable : cliniquement par son évolution subaiguë, l'absence de phénomènes généraux jusqu'à la dernière période, la localisation des symptômes qui semblaient indiquer une lésion légère en foyer; anatomiquemeut par la localisation des lésions au point précis que permettaient de supposer les symptômes. Enfin, bien que leur pathogénie ne puisse être complètement élucidée, les lésions présentent cependant un réel intérêt, en raison de leur netteté et de leur aspect particulier.

Observation clinique. — Il s'agit d'un jeune homme de 23 ans. Il appartient à une famille de 9 enfants, 7 sont bien portants, ainsi d'ailleurs que le père et la mère : une sœur a été atteinte de chorée; lui-même, né à terme, a marché à un an et a toujours joui d'une bonne santé. Élevé à la campagne, il entra à l'âge de 13 ans dans un magasin où on l'employait à faire les courses. Vers cette époque la vue a progressivement diminué pour en arriver à la cécité complète du côté droit seulement.

Vers la fin de novembre dernier, quinze jours environ avant son entrée à l'hôpital, une après-midi vers 3 heures, pendant son travail, il sentit tout à coup les jambes lui manquer et tomba sans perdre connaissance, il put se relever avec l'aide d'un camarade. En même temps son bras droit était engourdi, difficile à mouvoir ainsi que le côté droit de la face. Ces malaises s'étant rapidement dissipés, il recommença à marcher comme auparavant, mais le soir, en sortant pour prendre l'air il fut repris pendant quelques minutes d'engourdissement et de paralysie d'abord de la main droite, puis progressivement de tout le membre supérieur droit avec sensation d'engourdissement au côté droit de la face. Au bout de quelques minutes tout rentra dans l'ordre.

De semblables crises se reproduisirent une à deux fois les jours suivants.

Le dimanche 3 décembre, en se promenant, il eut 3 ou 4 crises accompagnées cette fois de mouvements involontaires des doigts et laissant après elles une certaine gêne de la parole. Pendant quelques jours les crises se répétèrent 3 ou 4 fois par jour puis diminuèrent de fréquence. C'est en cet état que le malade vint se présenter à la consultation du Pr Raymond à la Salpêtrière, qui l'admit salle Bouvier le 13 décembre (1905).

Voici les résultats de l'examen pratiqué quelques jours après son entrée à l'hôpital.

Faciès pâle, anémié : l'auscultation révèle une tuberculose pulmonaire au 2e degré. Une fois par jour environ le malade est pris pendant quelques minutes d'engourdissement du membre supérieur droit, avec quelques mouvements involontaires des doigts et engourdissement de la face.

Du côté gauche du corps l'examen ne révèle rien d'anormal (motilité, sensibilité, réflexes).

A droite au contraire on constate :

1° *Du côté de la face*, une légère parésie faciale ne se révélant que lorsque les muscles se contractent, et non appréciable au repos.

2° *Au membre supérieur droit* parésie intéressant presque exclusivement l'extrémité du membre : tous les mouvements des doigts (flexion opposition, extension) se font très difficilement; la flexion et l'extension du poignet sont légèrement affaiblies, la flexion de l'avant-bras sur le bras est intacte, l'extension un peu moins bien conservée.

La sensibilité superficielle est intacte partout, mais la sensibilité articulaire et stéréognostique est très imparfaite à la main droite, les réflexes tendineux sont exagérés au membre supérieur droit.

3° *Au membre inférieur droit* exagération des réflexes tendineux; orteil indifférent.

Cet état resta une dizaine de jours sans se modifier, puis, vers le 25 décembre le malade tomba rapidement en un véritable état typhoïde avec ascension progressive de la température jusqu'à 40° et faibles oscillations. Constipation, pas de signe de Kernig; congestion pulmonaire qui se généralise rapidement : le 29 le malade est très dypnéique : on note ce jour-là 3 petites attaques d'épilepsie partielle du côté *gauche* débutant à la main puis se propageant au bras et à la figure : à ce moment, le malade a les yeux hagards et semble perdre connaissance pendant 1/2 à 1 minute, puis, il revient à lui, et peut comme auparavant répondre aux questions qu'on lui pose.

Mort la nuit suivante.

Autopsie le 31 décembre, 30 heures après la mort. — *Viscères.* Dans les poumons, congestion étendue; tuberculose au 2ᵉ degré aux sommets. En outre, sur divers points de la surface des poumons et des principaux viscères, on remarque quelques petits nodules blanchâtres opaques, du volume d'une tête d'épingle, ayant l'apparence de granulations miliaires tuberculeuses. Les autres viscères sont congestionnés, le foie pèse 2kil,200, les deux reins 355 grammes, la rate 115, le cœur 250, le thyroïde 32, l'hypophyse 0,65 centigrammes; les surrénales semblent normales.

Centres nerveux. La dure-mère cranienne ne présente rien d'anormal. Les méninges molles ont un aspect laiteux avec des épaississements irréguliers. Ces lésions disséminées sur la convexité des deux hémisphères prédominent au voisinage de leur bord supérieur dans sa partie moyenne. Rien de semblable sur les faces internes et inférieures. Dans l'hémisphère droit, on ne remarque pas d'autres lésions ni en surface ni à la coupe. A gauche au contraire on constate, isolées çà et là le long des vaisseaux, sur les lobes frontal et pariétal, 5 ou 6 petites granulations milliaires blanches, opaques, ayant l'apparence de granulations tuberculeuses. De plus les méninges sont franchement jaunes et semblent soulevées par un exsudat au niveau du tiers inférieur de la scissure de Rolando et sur les deux bras de la sylvienne, principalement sur son bras postérieur.

Des sections parallèles à la coupe de Brissaud, pratiquées à travers l'hémisphère gauche, montrent les lésions suivantes (fig. 1) :

1° Sous les méninges, entre elles et le cortex dont la surface, atteinte de ramolissement jaune se confond avec lui, est un exsudat jaune visqueux, puriforme, dont l'épaisseur atteint, vers la partie inférieure de la scissure de Rolando, un demi-centimètre environ, diminuant progressivement autour de ce point. L'exsudat se termine un peu en avant de la branche antérieure de la sylvienne : en arrière il disparaît un peu

avant le pli courbe; en hauteur il ne dépasse pas la partie moyenne de la scissure de Rolando, débordant, en bas, sur la première circonvolution temporale surtout dans sa partie antérieure.

En profondeur, l'exsudat s'étend seulement à la partie superficielle de la scissure de Rolando et du bras postérieur de la sylvienne. Sur toute l'étendue des lèvres de ces scissures on constate de nombreux petits foyers hémorragiques, entourés de ramollissement rouge, empiétant sur la substance grise et la substance blanche des circonvolutions; sur une étendue de 2 centimètres environ, les parties voisines de la



Fig. 1.

substance blanche sont atteintes de ramollissement jaune : sur les lèvres des scissures et plis voisins, on trouve des petites hémorragies superficielles et des zones irrégulières de ramollissement jaune atteignant la partie superficielle de l'écorce; en plusieurs points, on remarque des nodules isolés, miliaires, blanchâtres, ressemblant, comme ceux déjà signalés dans les méninges superficielles, à des granulations tuberculeuses récentes. Enfin dans toute l'étendue de l'hémisphère, les vaisseaux sanguins sont fortement congestionnés, parsemant la substance cérébrale d'un piqueté rouge surtout marqué dans la moitié postérieure de l'hémisphère.

Pas de dilatation ventriculaire.

Le cervelet, les autres parties du névraxe ainsi que les méninges qui les recouvrent paraissent normaux.

Étude histologique. Les lésions étant partout les mêmes et ne présentant, d'une circonvolution à une autre, que des différences d'intensité, nous nous bornerons à décrire celles observées le long de la scissure de Rolando et du bras postérieur de la sylvienne. (Voir planche II.)

La figure 1 de cette planche montre leur nature et leur topographie.

Sous les méninges superficielles et dans les scissures on trouve des vaisseaux sanguins tellement nombreux qu'on peut affirmer l'existence d'une néoformation vasculaire intense. Ils ont un volume considérable et sont gorgés de sang. Un certain nombre d'entre eux, des artères le plus souvent, présentent une prolifération remarquable de la tunique interne, (cette prolifération est nette sur la figure 2 représentant la coupe longitudinale d'une artère. (V. aussi (fig. 1) l'artériole qui est au fond de la scissure, et figure 3.)

Dans ces vaisseaux, l'épaississement de la tunique interne réduit le calibre à la moitié ou au quart de son diamètre : dans quelques-uns seulement, l'oblitération est presque complète. L'épaississement est dû surtout à la prolifération des éléments propres de la paroi vasculaire; fibrilles conjonctives et cellules polymorphes munies de prolongements multiples ou fusiformes, et à noyau ovalaire, avec, par endroits, d'assez nombreux éléments ayant tous les caractères des mastzellen et des plasmazellen, et d'autres moins nombreux, ayant l'aspect de mononucléaires, moyens et petits. Çà et là, on rencontre un polynucléaire isolé.

Enfin, quelques veines et de rares artères sont oblitérées par un caillot fibrino-leucocytique.

Autour de presque tous les vaisseaux sanguins (pl. II, fig. 1 et 3) on voit une infiltration extrêmement abondante, presque partout confluente en nappes diffuses, constituée histologiquement par des éléments analogues à ceux que nous venons de décrire dans la tunique interne; cellules conjonctives, mastzellen, plasmazellen, mononucléaires, très rares polynucléaires. En de nombreux points, correspondant à l'exsudat visqueux, puriforme constaté à l'autopsie, ces éléments sont en voie de nécrose plus ou moins complète.

Presque partout l'infiltrat empiète sur les circonvolutions, faisant souvent disparaître toute limitation entre les méninges et la substance cérébrale; cette lésion se trouve en tous les endroits où l'autopsie avait révélé le ramollissement jaune de la partie superficielle des circonvolutions; à la limite des parties malades et des parties saines, l'infiltrat se localise autour des petits vaisseaux sanguins de l'écorce.

Dans les circonvolutions ainsi atteintes, les cellules nerveuses sont en chromatolyse sans pigmentations, leurs prolongements sont peu nets, les angles souvent arrondis, le noyau mal différencié. Ces lésions disparaissent dès qu'on arrive à des points où l'infiltrat cortical n'existe plus elles sont strictement localisées aux parties atteintes de ramollissement jaune sous-méningé.

La substance blanche sous-jacente aux circonvolutions malades présentent (pl. II, fig. 1) les lésions banales du ramollissement récent; désagrégation de la trame névroglique, fragmentée, mal différenciée, à mailles irrégulières; les cellules névrogliques sont peu distinctes; les cylindres-axes déformés, anguleux, aplatis ou tuméfiés, variqueux et souvent peu distincts. Çà et là, on rencontre quelques lymphocytes ou petits mono-

nucléaires et de rares corps amyloïdes. Beaucoup de vaisseaux sont rompus, parsemant les préparations de nombreux petits foyers hémorragiques; les autres sont entourés d'éléments analogues à ceux qui infiltrent les méninges et les circonvolutions, ils sont, ici, contenus dans la gaine lymphatique périvasculaire.

La désorganisation de la substance cérébrale présente son maximum à quelque distance des foyers méningo-corticaux (V. pl. fig. 1) : on trouve, là, de véritables lacunes avec nécrose complète de tous les éléments, et par places (pl. II, fig. 4) persistance de nombreux capillaires sanguins extrêmement congestionnés.

La méthode de Marchi ne montre que de rares granulations; la méthode de Weigert-Pal ne permet de constater aucune lésion ancienne des fibres nerveuses. Il n'y a pas non plus de sclérose névroglique. Tout se réduit aux lésions récentes que nous venons de signaler.

Un fragment du lobule paracentral de l'hémisphère *droit* permet de constater une congestion assez marquée de vaisseaux méningés, avec, autour de quelques-uns, un infiltrat discret, composé des mêmes éléments que dans le foyer principal du côté opposé. Les cellules corticales présentent un peu de chromatolyse; on ne remarque pas d'autres lésions.

Des fragments de moelle prélevés aux principales régions montrent l'absence de méningite spinale; on voit seulement une très légère sclérose diffuse des cordons de Goll et des cordons latéraux; les vaisseaux sont un peu congestionnés, certaines cellules présentent une très légère chromatolyse centrale; enfin la méthode de Marchi met en évidence quelques corps granuleux et quelques lésions diffuses et légères de la myéline.

L'évolution clinique peut, dans cette observation, être divisée en deux phases bien nettes : la première, que l'on pourrait appeler d'accidents locaux, débute brusquement par une sorte de petit ictus, sans perte de connaissance, après lequel tout se borne, pendant un mois, à de petites crises d'engourdissement du membre supérieur droit, et du côté droit de la face, parfois accompagnées de légers mouvements involontaires des doigts, et d'un peu de gêne passagère de la parole. On constate, à l'examen, une parésie nette de l'extrémité supérieure droite, avec, fait digne d'intérêt, une légère astéréognosie sans troubles objectifs de la sensibilité; au membre inférieur droit, le réflexe tendineux est exagéré, sans signe de Babinski.

Puis, 4 à 5 jours seulement avant la mort, apparaissent

les troubles généraux qui caractérisent la seconde phase de l'évolution morbide : torpeur et ascension thermique progressive, jusqu'à 41° avec des petites crises d'épilepsie jacksonienne du côté gauche.

Une semblable évolution ne se rencontre guère que dans les cas subaigus de l'adulte : chez l'enfant la marche est, d'ordinaire, aiguë ou suraiguë (Bombicci), le début marqué par des phénomènes généraux (Comby) ; chez l'adulte, au contraire, la marche peut être encore plus lente que chez notre malade : témoin le fait rapporté par Mollard et Cade [1], concernant un homme de 65 ans, qui, pendant 6 mois, ne présenta d'autres symptômes morbides qu'une céphalée diffuse, progressive, lui permettant d'exercer son métier ; puis brusquement, il devient complètement sourd des deux oreilles. Rapidement apparaît une obnubilation progressive, qui finalement aboutit au délire, avec coma : la température, au-dessous de la normale auparavant, ne s'éleva à 37,5° que la veille de la mort ; cette seconde phase n'avait duré, en tout, que 6 jours, tandis que les prodromes s'étaient prolongés pendant 6 mois !

Chez ce malade, à la 2e phase, il n'y avait d'autres signes de localisation que la surdité bilatérale, un léger affaissement des traits du côté gauche, l'affaiblissement des réflexes tendineux, mais ni paralysies, ni contractures, ni troubles sensitifs ; il y avait, par contre, incontinence des sphincters ; enfin, les auteurs insistent sur l'absence complète de troubles visuels, et sur l'intégrité des réflexes lumineux.

Fait curieux, et qui montre bien combien peut être variable la séméiologie de l'encéphalite aiguë, dans laquelle, selon l'expression citée par Murat, les symptômes se groupent, comme au hasard d'une loterie : chez le malade de Mollard et Cade, les lésions étaient localisées à peu près de la même façon que chez le nôtre : les auteurs ont trouvé, à l'autopsie : une congestion hémorragique, dans les 2 tiers inférieurs des circonvolutions périolandiques et périsyliennes, avec épaississement des méninges, qui adhéraient

1 Mollard et Cade. *Lyon médical*, 1902, p. 6-16.

à l'écorce ramollie superficiellement : la substance cérébrale présentait un piqueté hémorragique.

Si tout peut se réduire, pendant des mois, à quelques symptômes isolés, il est exceptionnel que ces symptômes indiquent, comme chez notre malade, une localisation précise; d'ordinaire, il s'agit de troubles vagues : céphalée, vertiges, malaises, d'après la description générale dont Mollard et Cade font suivre leur observation.

Cette particularité donne, à notre cas, un certain intérêt puisque, d'après les descriptions des auteurs, c'est surtout la localisation plus exacte des symptômes qui permet de différencier les lésions en foyer d'avec la méningo-encéphalite. Notre observation montre que la méningo-encéphalite peut, au contraire, se comporter comme ces formes de méningite en plaques de la convexité, bien décrites surtout par notre maître, M. le Professeur Raymond, et ne se traduire, pendant un laps de temps plus ou moins long, que par les signes d'une lésion en foyer, sans troubles généraux d'aucune sorte.

L'autopsie et l'étude histologique nous ont révélé deux ordres de lésions : 1° dans les méninges, abondante néoformation de vaisseaux sanguins, avec endartérite subaiguë très sténosante; autour des vaisseaux, infiltrat de mononucléaires avec plamazellen et mastzellen, abondante prolifération des éléments fixes; nécrose rapide aboutissant à la formation d'un exsudat puriforme.

2° Les parties voisines du cerveau présentent des zones de ramollissement superficiel jaune, caractérisées, histologiquement par l'extension à l'écorce cérébrale, des lésions méningées, avec lésions dégénératives et nécrose légère de la substance corticale; sur une étendue de plusieurs centimètres, autour du foyer principal, on constate les lésions du ramollissement rouge banal. Comment interpréter ces lésions ?

Il est de toute évidence que les plus importantes sont les lésions méningées, caractéristiques d'une irritation intense, avec nécrose rapide ; elles ne font que se propager

aux parties voisines de l'écorce, où on les trouve toujours beaucoup moins accusées que dans les méninges, et d'intensité décroissante à mesure qu'on s'en éloigne pour s'enfoncer dans la profondeur. Quant au ramollissement, il n'existe qu'autour du foyer principal, manque aux endroits où la méningo-encéphalite est encore peu accentuée, et apparaît ainsi comme une altération secondaire, une véritable complication.

En somme, dans ce cas, la lésion essentielle, initiale, nous paraît être une méningite localisée, sorte de méningite en plaques, caractérisée par une néoformation vasculaire intense et localisée, avec endartérite, et, autour des vaisseaux, prolifération considérable des cellules fixes, avec infiltrat leucocytique, tous ces éléments se nécrosant rapidement pour constituer l'exsudat puriforme ; ce qui domine, anatomiquement, c'est la méningite, l'encéphalite et le ramollissement nous apparaissent comme secondaires.

C'est, d'ailleurs, à une conclusion analogue que sont arrivés la plupart de ceux qui ont observé des faits analogues ; dans un travail basé sur 8 autopsies d'encéphalite hémorragique (5 cas chez des enfants, 3 chez des adultes dont 2 âgés de 45 ans et le 3e, de 56 ans) Bombicci[1] conclut dans le même sens: la néoformation vasculaire est, dit-il, le fait le plus important et le plus constant ; la paroi des vaisseaux est légèrement épaissie, surtout l'adventice, la gaine périvasculaire est dilatée par accumulation de leucocytes. Enfin, l'auteur est frappé de l'intégrité presque complète des fibres et des cellules nerveuses, qui, dit-il, a été notée par presque tous les auteurs.

De même, Préobrajenski[2] conclut que le point de départ de l'encéphalite hémorragique réside toujours dans une altération organique ou fonctionnelle des vaisseaux sanguins.

Enfin, nous avons vainement cherché à préciser la cause des lésions méningo-encéphaliques chez notre malade. Une

1. Bombicci, *Rivista sperim. di freniatria,* 1902, p. 647, 667, et 1903, p. 33-49.
2. Préobrajenski, Anatomie pathologique et pathogénie des encéphalites hémorragiques, 9e Congrès des médecins russes, St-Pétersbourg, 1904.

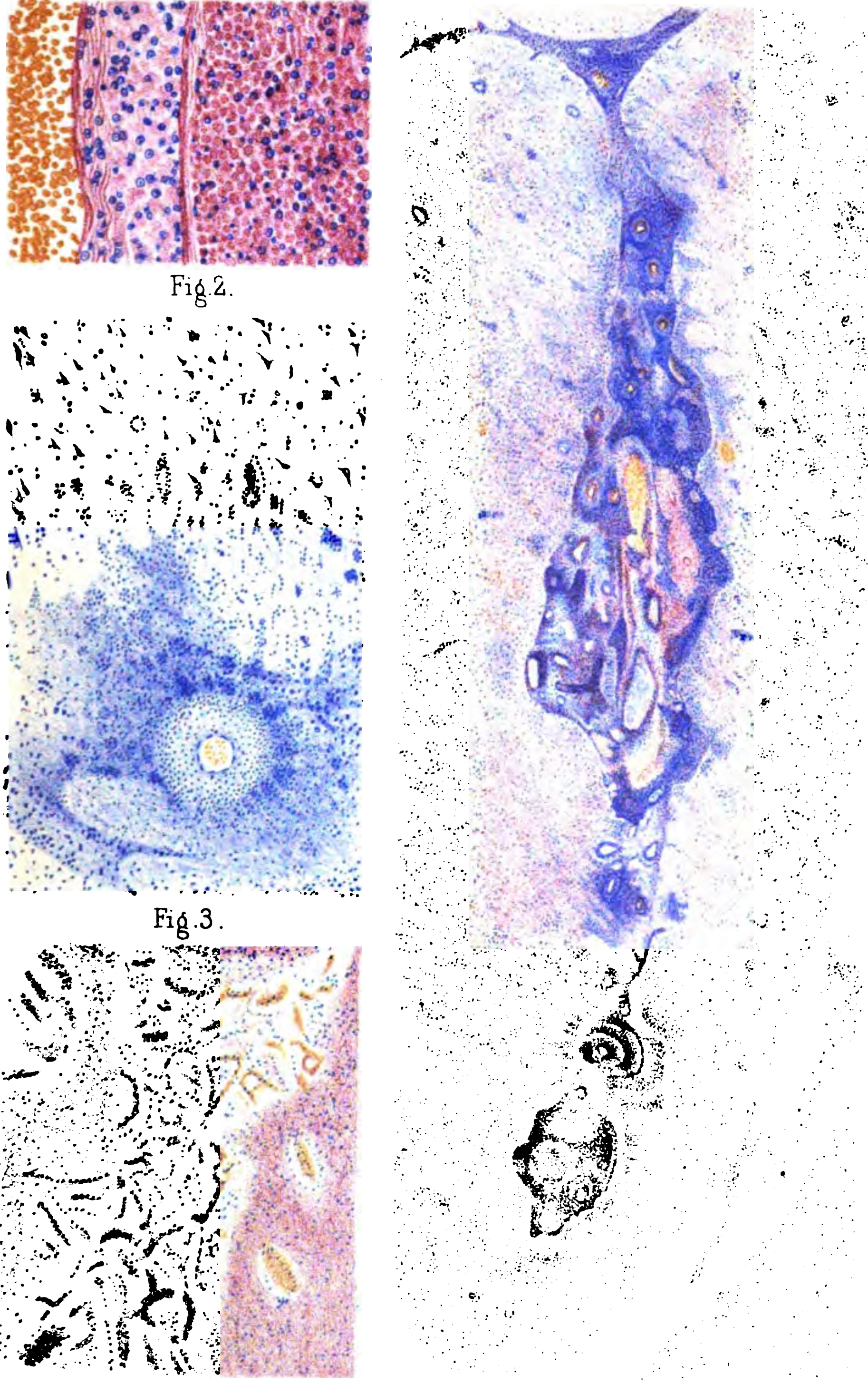


Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4

Fig. 1.

toxi-infection doit être à la base du processus morbide; d'autre part, il s'agit d'un tuberculeux cachectique, mais cela n'est pas suffisant pour affirmer l'origine tuberculeuse de la méningo-encéphalite. L'autopsie semblait démontrer la nature tuberculeuse de ces lésions, en y révélant la présence de rares granulations d'aspect absolument identiques à celles que nous avions notées dans les principaux viscères, mais au microscope chacune de ces granulations était constituée par un des vaisseaux sanguins presque oblitéré par l'endartérite, et entourée de lésions irritatives avec nécrose ; nulle part nous n'avons trouvé ni cellules géantes, ni bacilles. Il est vrai que dans plusieurs autres cas nous avons vu l'examen histologique montrer des lésions analogues, en des points où l'autopsie semblait indiquer la présence de granulations tuberculeuses, cette constatation ne permet donc pas plus d'éliminer la tuberculose, que d'affirmer son existence.

Ajoutons, en terminant, qu'en raison de l'intensité de l'endartérite, nous avons songé à la syphilis, malgré les résultats négatifs de l'enquête clinique ; la recherche du tréponème par la méthode de Giemsa, est demeurée négative.

III

ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET PATHOGÉNIE DE L'ENCÉPHALITE AIGUË

PAR MM.

LAIGNEL-LAVASTINE et **ROGER VOISIN**
Chef de clinique, Ancien interne des hôpitaux.

(TRAVAIL DES LABORATOIRES DE LA CLINIQUE MÉDICALE DE LHÔPITAL LAENNEC
ET DE LA CLINIQUE MÉDICALE DE L'HÔPITAL BEAUJON)

Avant d'en exposer l'anatomie pathologique et la pathogénie, nous devons dire comment nous comprenons l'encéphalite aiguë.

Quand on parle d'encéphalite, on entend l'inflammation de l'encéphale. Dans la terminologie médicale, il est en effet admis que le suffixe *ite* ajouté au nom d'un organe en indique la phlegmasie : néphrite, pleurite, méningite, hépatite, etc.

Mais pour délimiter exactement la valeur de ce mot *encéphalite* et particulièrement de ce terme encéphalite aiguë, il est nécessaire d'envisager les notions qu'il fournit à différents points de vue : anatomique, nosographique et pathogénique.

Au point de vue *anatomique,* l'encéphalite aiguë est l'inflammation aiguë de l'encéphale. Si nous acceptons, avec Metchnikoff, que l'inflammation se réduit à une réaction phagocytaire des éléments mésodermiques multipliés dans le tissu enflammé ou amenés par diapédèse, pour qu'il y ait encéphalite aiguë, il faut qu'il existe une réaction con-

jonctivo-vasculaire, prolifération des éléments des gaines mésodermiques périvasculaires ou infiltration de leucocytes amenés dans le tissu nerveux par diapédèse.

C'est ainsi qu'en langage courant, les anatomo-pathologistes établissent une identité entre encéphalite aiguë et réactions aiguës conjonctivo-vasculaires, ou, comme on le dirait d'un mot, lésions inflammatoires.

Pour les anatomo-pathologistes, lésions d'encéphalite et lésions inflammatoires sont donc synonymes. Cette synonymie est légitime.

Elle peut néanmoins paraître trop restreindre la nature de l'encéphalite aiguë.

En effet, les lésions des néphrites aiguës, des hépatites aiguës, sont loin de se limiter aux lésions conjonctivo-vasculaires, et l'on décrit chaque jour comme néphrites ou comme hépatites des états anatomiques où les phénomènes de réaction diapédétique et de prolifération conjonctive sont négligés, parce qu'ils sont négligeables et même nuls.

Ces états s'observent à l'autopsie d'infectés ou d'intoxiqués. On les rapporte à l'infection ou l'intoxication reconnues pendant la vie, et c'est sous le terme de néphrite ou d'hépatite aiguës qu'on range toutes les lésions que l'on rapporte aux toxi-infections aiguës. Néphrite aiguë est aujourd'hui synonyme de réaction aiguë du rein aux toxi-infections.

Nous pensons que la haute différenciation des éléments de l'encéphale et les méthodes d'histologie fine, par nous possédées, permettent de ne pas admettre pour l'encéphalite aiguë une notion aussi compréhensive que pour la néphrite aiguë, par exemple, et de ne pas exprimer par encéphalite aiguë, l'ensemble des réactions aiguës de l'encéphale des toxi-infectés. Au point de vue anatomique, l'encéphalite aiguë n'est donc qu'un cas particulier des lésions encéphaliques des toxi-infectés, ou, comme on pourrait le dire, d'une façon incorrecte parce qu'elliptique, mais concise, un cas particulier de l'*encéphale toxi-infectieux*.

Cette façon de voir laisse d'ailleurs entière la question *nosographique*. Les lésions d'encéphalite, personne ne les conteste. Mais l'encéphalite aiguë a-t-elle une individualité clinique? Est-elle une affection, une entité morbide? A-t-elle des caractères cliniques qui, rapprochés de ses lésions anatomiques, les différencient des méningites, des lésions en foyer, hémorragie et ramollissement, et des perturbations cérébrales complexes et multiples qu'on englobe dans le terme général et vague de délire toxi-infectieux, de confusion mentale ou de délire aigu? L'encéphalite aiguë, décrite par les Allemands, n'a pas droit de cité dans nos classiques actuels. On la réduit à l'abcès cérébral. Nous essaierons de montrer qu'elle mérite une place un peu plus large.

Cette encéphalite aiguë peut être cliniquement primitive ou secondaire.

Elle peut être la première manifestation d'une infection ou n'apparaître qu'après d'autres localisations de la maladie.

Dans l'un et l'autre cas, d'ailleurs, au point de vue pathogénique, l'encéphalite aiguë est toujours secondaire, que les agents qui la causent, microbes ou poisons, soient amenés directement par effraction ou par les voies interstitielles méningées, sanguines ou lymphatiques. La pathogénie de l'encéphalite aiguë se confond donc avec celle des toxi-infections de l'encéphale.

Nous pouvons maintenant aborder son étude anatomo-pathologique et sa pathogénie.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Ce chapitre comprend deux parties : une première dans laquelle nous rapportons tous les cas d'encéphalite avec autopsie, que nous avons trouvés dans la littérature, et une seconde partie, expérimentale.

I. — *Étude anatomo-pathologique.*

Nous avons recueilli systématiquement toutes les obser-

vations intitulées « encéphalite » par les auteurs français et étrangers et particulièrement allemands.

Comme le même terme ne s'applique pas toujours à des processus semblables, nous allons donner un résumé de ces observations d'après l'ordre chronologique de leur publication.

Nous avons éliminé tous les cas où la lésion n'était pas strictement limitée aux hémisphères et s'étendait au bulbe et à la protubérance.

HAYEM (18)[1]. — (*Thèse* 1868) 3 *cas*.

OBSERVATION I. — Homme, 58 ans, alcoolique; tombe brusquement dans la rue, 6 semaines après entre à l'hôpital; il présente de l'hémiplégie gauche incomplète; intelligence très obtuse; mort dans le coma 10 semaines après les débuts de l'affection.

Autopsie. — Dans l'hémisphère droit, vaste altération de la partie postérieure du noyau blanc (paroi externe du ventricule latéral, pointe postérieure du corps strié, portion la plus externe de la couche optique). Ces parties sont tuméfiées. Le centre est foncé, lie de vin. La consistance en est pâteuse. Alentour la substance est piquetée. L'écorce est rouge foncé.

Histologie. — *a*) La partie externe de la lésion est dure, résistante, blanchâtre avec piqueté vasculaire. Les vaisseaux sont gorgés de sang; globules blancs dans les gaines lymphatiques, léger gonflement des noyaux et cellules.

b) Partie moyenne, substance pâteuse, jaunâtre, difficile à dilacérer; même constitution histologique; à signaler de nombreuses petites granulations.

c) Partie centrale, la plus rouge; vascularisation considérable, stase sanguine; multiplication évidente et riche des vaisseaux; exsudation séro-sanguine; quelques altérations des tubes nerveux; disparition de la myéline; nombreux éléments cellulaires et nucléaires dans le tissu interstitiel.

On y voit :

1° Des noyaux libres et ayant aspect des noyaux normaux des tissus interstitiels;

2° Des noyaux avec protoplasma plus ou moins abondant formant une sorte de vésicule;

3° Des plaques contenant plusieurs noyaux (de 8 à 10) à protoplasma grisâtre, avec membrane d'enveloppe douteuse ou nette;

4° Quelques cellules granuleuses;

(1) Le numéro entre parenthèses à la suite du nom renvoie à l'indication bibliographique mise à la fin du travail.

5e Quelques altérations graisseuses, quelques amas pigmentaires sanguins.

Obs. II. — Pas d'observation clinique.

Autopsie. — Lésion de deux des circonvolutions moyennes de l'hémisphère droit. Adhérences aux méninges, aspect rouge, tuméfié, dur. Multiplication des vaisseaux qui sont très hypertrophiés; leurs parois sont recouvertes de plusieurs couches superposées de fibres plates à plusieurs noyaux. Ils sont entourés d'une gaine péri-vasculaire. Le tissu est constitué par des corpuscules à noyaux multiples pressés les uns contre les autres. Pas de cellules nerveuses. Par places, des globules rouges.

Obs. III. — Femme, 25 ans, épileptique.

Autopsie. — L'écorce est presque partout finement vascularisée, d'une teinte rosée. Un grand nombre de circonvolutions sont tuméfiées. Vascularisation des ganglions centraux. Vaisseaux dilatés. A gauche, en dehors du ventricule latéral, foyer gélatiniforme, rosé, œdémateux, présentant de nombreux points vascularisés. Ce foyer gagne en dehors la substance grise de la dernière circonvolution occipitale.

Même lésion, moins avancée dans l'hémisphère droit. Histologiquement, hyperémie et extravasation sanguines; quelques granulations pigmentaires sanguines disséminées; matière amorphe granuleuse; parsemée de noyaux à contours sinueux, à contenu grisâtre représentant les noyaux de la substance blanche interstitielle. Par places, des noyaux en segmentation.

HALLOPEAU (17). — (1869).

Obs. IV. — Encéphalite subaiguë circonscrite : teinte hortensia des circonvolutions, diminution de consistance de la substance nerveuse; multiplication des cellules névrogliques.

DANILLO (10). — (1883).

Obs. V. — Encéphalite parenchymateuse limitée de la substance grise.

Femme, 22 ans, épileptique partielle gauche depuis 5 ans. Mort en état de mal.

Autopsie. — Élargissement de la substance grise de l'hémisphère droit sans altération de la consistance, limitée aux première et deuxième frontales. Petit foyer de ramollissement sous-jacent de la substance blanche.

Lésions des cellules nerveuses, tuméfaction, disparition des grains, position excentrique du noyau, vacuole, forme globuleuse.

Lésion des vaisseaux, tuméfaction et prolifération des cellules endothéliales, épaississement des parois, pigment jaune dans les parois.

Dans l'espace sous-adventitiel, globules rouges, leucocytes, granulations.

Lésions de la névroglie, des noyaux et des cellules araignées. Augmentation des noyaux de la névroglie autour des vaisseaux et des capillaires.

FRIEDMANN (12). — (1888).

OBS. VI. — Dans la deuxième *circonvolution frontale*, et tout près de la frontale ascendante, on trouve des hémorragies en partie compactes, en partie capillaires. Au microscope, nombreux amas de cellules rondes, extravasation sanguine, dilatation de la lumière des vaisseaux.

STRUMPELL (45). — (1889). 2 *cas*.

OBS. VII. — Homme, 27 ans, mort en trois jours au cours d'une pneumonie.

Du côté droit, la substance cérébrale du centre ovale de Vieussens est ramollie, jaunâtre, parsemée de foyers hémorragiques ponctiformes Dans le corps calleux, nombreuses petites hémorragies. Du côté droit, le noyau caudé et la couche optique sont ramollis, ecchymotiques.

Au microscope, point de lésions de la substance grise ; dans la substance blanche, vaisseaux dilatés, remplis de sang; infiltration de cellules rondes dans les parois vasculaires, les gaines périvasculaires et le tissu ambiant. Les leucocytes extravasés sont agglomérés en de nombreux foyers. On remarque des hémorragies capillaires, pas de microbes.

OBS. VIII. — Homme, 64 ans, mort en trois jours.

Du côté *droit*, le centre de Vieussens présente une substance rouge ocreuse, jaunâtre, ramollie, parsemée de petites hémorragies. Ces hémorragies se retrouvent dans l'hémisphère *gauche*, surtout dans le lobe occipital.

Mêmes lésions histologiques.

VIRCHOW (48). — (1891).

OBS. IX. — Aspect clinique de l'hémorragie cérébrale. A l'autopsie, encéphalite et néphrite hémorragiques.

SENATOR (41). — (1891).

OBS. X. — Homme, 20 ans.

A l'autopsie, encéphalite aiguë avec hémorragies ponctiformes dans *les deux* hémisphères, méningite, endocardite mitrale, néphrite hémorragique.

LEICHTENSTERN (19). — (1892). *4 cas.*

OBS. XI. — Femme, 44 ans, morte en trois semaines.

Foyers inflammatoires hémorragiques dans l'écorce du *lobe temporal gauche.*

OBS. XII. — Fille, 16 ans, morte en vingt-quatre heures.

Autopsie. — *A droite,* la tête du noyau caudé, le segment externe du noyau lenticulaire, la capsule interne sont le siège d'hémorragies multiples. *A gauche,* ramollissement hémorragique gros comme un pois du centre de la couche optique.

OBS. XIII. — Femme, 47 ans, morte en quinze jours.

Cortico-encéphalite hémorragique des *deux lobes temporaux.*

OBS. XIV. — Fille, 19 ans, morte en trois jours.

La paroi des ventricules latéraux est ramollie. Taches rougeâtres des corps striés, du tiers postérieur et du bord interne des deux couches optiques. Ces hémorragies ne pénètrent pas profondément.

KOENIGSDORF (24). — (1892).

OBS. XV. — Fille, 21 ans, morte en quatre jours.

Innombrables hémorragies ponctiformes de la substance cérébrale : les ganglions centraux, la substance blanche, l'écorce ont une coloration jaunâtre et une consistance diminuée. Quelques noyaux de ramollissement rouge.

SCHMIDT (39). — (1892).

OBS. XVI. — Fille, 19 ans, morte en trois jours.

Ramollissement rouge des deux corps striés et des couches optiques, sang dans les ventricules latéraux, hémorragies capillaires innombrables disséminées dans toute la surface cérébrale.

FÜRBRINGER (15). — (1892). *2 cas.*

OBS. XVII. — Fille, 27 ans.

Foyers symétriques dans les circonvolutions centrales.

OBS. XVIII. — Homme, 32 ans.

Destruction presque complète des ganglions centraux.

PATRU (34). — (1893).

OBS. XIX. — Femme, 23 ans.

Infection puerpérale.

Autopsie. — Nombreuses hémorragies capillaires de toute la masse cérébrale. Il y a, dans chaque hémisphère, dans les circonvolutions du sommet de la scissure de Rolando et placé d'une façon symétrique, un foyer de ramollissement du volume d'une grosse noix à contenu liquide, gris, et grumeleux.

NAUWERCK (31). — (1895). *2 cas.*

OBS. XX. — Fille, 14 ans. — Dans le tiers supérieur des circonvolutions centrales de l'hémisphère droit, il existait un foyer de ramollissement de la grosseur d'une noisette. Des foyers plus petits dans les circonvolutions temporales. Çà et là de petits foyers hémorragiques. Cultures négatives.

OBS. XXI. — Fille, 19 ans. — Dans l'hémisphère droit un foyer apoplectique, de la grosseur d'une noix, constitué par un caillot d'un rouge noir entouré d'une zone de substance ramollie et parsemé de petites hémorragies. Cultures : bacille de Pfeiffer.

CORNIL et DURANTE (8). — (1895).

OBS. XXII. — Femme, 50 ans, fièvre, purpura, coma, hémiplégie droite, mort en 7 jours.

Dans l'hémisphère droit, petit foyer hémorragique siégeant dans l'épaisseur de la substance grise, gros comme un pois, à centre ramolli, à la périphérie piquetée rouge. Dans la première circonvolution occipitale droite, foyer hémorragique également intra-cortical, mais plus petit. Pie-mère des 2 côtés épaisse et infiltrée d'un liquide jaunâtre et opaque.

Histologie. — La pie-mère est infiltrée de cellules rondes; infiltration par petites cellules rondes des vaisseaux de la substance grise; quelquefois manchons périvasculaires. En quelques points très petits foyers de suffusion sanguine avec globules rouges infiltrés entre les éléments veineux.

Donc encéphalo-méningite.

JAKSH (22). — (1895).

OBS. XXIII. — Homme, 21 ans, atteint d'otorrhée ancienne. Entre avec phénomènes méningés et aphasie. Mort en 24 heures.

Autopsie. — Tuméfaction de la substance cérébrale. A la coupe foyer de ramollissement et hémorragie ponctiforme surtout dans la frontale ascendante. Foyer dans la capsule interne, le pont et le cervelet. Otite moyenne. Recherches bactériologiques négatives.

COLLINS (7). — (1896).

OBS. XXIV. — A l'autopsie, vieille leptoméningite avec pachyméningite hémorragique et encéphalite hémorragique.

LLOYD and SAILER (27). — (1896).

OBS. XXV. — Aspect clinique de méningite cérébro-spinale. A l'autopsie, encéphalite disséminée, légère méningite, néphrite diffuse.

Brie (4). — (1897).

Obs. XXVI. — Femme, 36 ans. Dans l'hémisphère droit du cerveau la substance blanche présente au niveau du gyrus angularis un noyau hémorragique gros comme un haricot et un foyer de ramollissement contigu de la grosseur d'une noix. *A gauche*, nombreux foyers hémorragiques de la grosseur d'une lentille dans le gyrus angularis, la couche optique, le noyau lenticulaire et le centre ovale.

Histologiquement, vaisseaux congestionnés, gaine de leucocytes périvasculaires, infiltration de cellules rondes, légères hémorragies périvasculaires par places. Les lésions sont symétriques.

Murat (30). — (1897).

Obs. XXVII. — Homme, 40 ans, morsure de chien à la main droite. 15 jours après, attaque épileptiforme, puis délire et nouvelles attaques continuelles, du 21e jour après la morsure jusqu'à la mort, le 30e jour.

Dans l'*hémisphère droit*, la partie moyenne de la première frontale, sur une largeur d'une pièce de 2 fr., est boursouflée avec une teinte livide et une consistance diminuée. A ce niveau il existe de l'infiltration sanguine, surtout caractérisée par des ectasies vasculaires et une vascularisation très intense. Au-dessous du foyer précédent et large comme une pièce de 50 centimes se trouve un second foyer qui n'atteint pas la substance grise.

Microscope. — Les vaisseaux sont très dilatés, variqueux. Dans leur lumière, on constate des globules rouges et quelques leucocytes ; dans la gaine périvasculaire il existe une nappe hémorragique de globules rouges. Le réticulum névroglique est épaissi, les noyaux du stroma névroglique sont très nombreux, très confluents, tassés surtout autour des vaisseaux. A côté d'eux on distingue des éléments épithélioïdes, à corps protoplasmique arrondi. Les cellules, à noyaux moins volumineux que les précédentes, ont un protoplasma tantôt clair comme translucide, tantôt au contraire fortement imprégné par l'éosine. L'auteur décrit des figures de neuronophagie, avec des noyaux plus petits que les précédents, fixant fortement l'hématéine et entourant les cellules nerveuses.

Gangitano (16). — (1898). *2 cas.*

Obs. XXVIII. — Fillette de 8 mois. Encéphalite hémorragique localisée dans les noyaux de la base. Tuberculose pulmonaire.

Obs. XXIX. — Homme, 70 ans. Influenza, encéphalite hémorragique localisée dans les parties supérieures des circonvolutions pariétales et occipitales. Pas de microbes.

Dans les deux cas, il y avait des lésions vasculaires.

SEMIDALOFF et WEYDENHAMMER (40). — (1897). *2 cas.*

OBS. XXX. — Femme, 34 ans, prise en octobre 1896 d'hallucinations et d'agitation. Vers le milieu de novembre les phénomènes s'aggravent. Il existe de l'inégalité pupillaire, de la perte des réflexes rotuliens, des secousses musculaires des membres et de la face. Dans le courant de décembre la température s'élève à 38°,5; puis au milieu de symptômes d'adynamie, la mort survient le 31 décembre.

A l'autopsie, la dure-mère est normale, la pie-mère hypérémiée, légèrement œdémateuse avec petites hémorragies diffuses. L'écorce est très hypérémiée, tranchant nettement sur la substance blanche. On y remarque de nombreuses hémorragies diffuses ponctiformes. Dans le lobe frontal, l'insula de Reil, la première temporale, les circonvolutions centrales, existent de petits îlots encéphalitiques qui pénètrent un peu dans la substance sous-jacente.

Au microscope, aspect d'une hémorragie subaiguë.

OBS. XXXI. — Femme, 31 ans, tombant sans connaissance, avec agitation, hallucinations, élévation marquée de la température. Il existe une inégalité pupillaire, de la diminution du réflexe patellaire. Morte en 5 jours.

Autopsie. — Hypérémie de l'écorce et de la pie-mère cérébrale. Hémorragie punctiforme de la substance grise centrale du 4e ventricule.

HLAVA (20). — (1898).

OBS. XXXII. — Homme, 16 ans, tombant dans le coma, avec 40° de température; mort en 4 jours.

A l'autopsie, tuméfaction de la rate et encéphalite hémorragique. Pas d'examen bactériologique.

L'auteur croit à l'origine primitive de cette encéphalite.

FRIEDMANN (13). — (1898).

OBS. XXXIII. — Femme, 52 ans, atteinte de la grippe, prise deux semaines après d'apathie, puis d'aphasie progressive, de faiblesse du bras droit, de vomissements, d'insomnie. Agitation, mal de tête, et mort dans le coma.

Autopsie. — Aucune sclérose vasculaire, aucune embolie, mais entouré d'un œdème très marqué, un kyste, gros comme une noix, intéresse la première frontale gauche; ce kyste présente une membrane pâle et contient une sérosité jaune foncé. En arrière de lui, foyer de ramollissement.

Microscopiquement, la membrane du kyste est formée par des cellules en étoile anastomosées et des éléments ronds épithélioïdes. Elle est riche en vaisseaux. Certaines cellules sont en mitose. Dans la paroi

interne du kyste on remarque quelques petits amas de microcoques. La partie ramollie, située en arrière du kyste, se compose de cellules rondes en prolifération avec des figures de mitose (2 à 4 noyaux).

DEITERS (11). — (1898).

OBS. XXXIV. — Femme, 52 ans, depuis quelques années présentant des périodes de mélancolie, puis de coma; convulsions, meurt en 3 jours.

Autopsie. — Au niveau du lobe *temporal droit*, les méninges sont adhérentes, les veines thrombosées; à la coupe, la substance est rouge et ramollie, l'écorce est parsemée de nombreux petits points hémorragiques; dans la substance blanche, les hémorragies sont rares et situées près de l'écorce. Au niveau des circonvolutions centrales de l'hémisphère gauche, mêmes lésions de l'étendue d'une pièce de 2 fr.

Microscope. — Hémorragie, thrombose des vaisseaux de la substance blanche ; par places, dans la substance blanche, petits foyers de ramollissement. Des hémorragies siègent en partie dans la paroi vasculaire, en partie dans la substance voisine, qu'elles détruisent. On y voit des globules rouges et des leucocytes en assez grand nombre. A certaines places, on trouve du pigment libre ou englobé dans des cellules rondes. L'auteur le croit d'origine sanguine; certaines granulations paraissent contenir de la graisse, et la présence de ces granulations dans les cellules endothéliales des vaisseaux représenteraient alors une dégénérescence graisseuse des cellules. Pas d'autre lésion vasculaire, gaines lymphatiques péri-vasculaires normales. Les cellules rondes ont souvent plusieurs noyaux. Aspect variqueux des cylindres axes; figures neuronophagiques. Thrombose veineuse dans la pie-mère.

KOPENN (25). — (1898). *3 cas.*

OBS. XXXV. — Homme ayant depuis 2 ans des symptômes de tumeur cérébrale, maux de tête, troubles de la vue. Il est pris subitement de coma et meurt en 4 jours.

A l'autopsie, tumeur de l'hypophyse due à l'hyperplasie simple du tissu. Toute la substance blanche du centre ovale de Vieussens est parsemée de taches allant du rouge vif au rouge brun.

OBS. XXXVI. — Homme, 43 ans, pris subitement d'hémiplégie droite avec secousses dans tout le corps, prédominant à droite. Coma. Mort en 8 jours.

Autopsie. — Endocardite, broncho-pneumonie en nombreux foyers, gastro-entérite chronique. Dans l'hémisphère gauche, autour de la scissure de Sylvius, foyer d'encéphalite hémorragique, ramollissement du tissu avec hémorragies multiples.

OBS. XXXVII. — Homme présentant une hémiplégie droite datant de l'enfance, avec atrophie musculaire, mort en 3 jours.

Autopsie. — Endocardite maligne. Dans le cerveau, du côté droit, foyer punctiforme hémorragique, quelques foyers isolés à gauche.

Au point de vue histologique, on constate des foyers récents à côté de cicatrices anciennes.

STADELMANN (43). — (1900).

OBS. XXXVIII. — Homme, 28 ans, pris, après 3 semaines d'influenza, de paralysie des extrémités avec troubles de la respiration et perte de connaissance. La ponction lombaire donne issue à un liquide sanglant, sans microbes, ni leucocytes,

Autopsie. — Méningite chronique, arachnitis spinale, ramollissement hémorragique de l'hémisphère droit et inondation ventriculaire.

NONNE (32). — (1900).

OBS. XXXIX. — L'auteur constate une altération tuberculeuse des vaisseaux méningés et un foyer d'encéphalite dans l'hémisphère droit, d'une longueur de 6 centimètres.

DANA et SCHLAPP (9). — (1900).

OBS. XL. — Homme, 67 ans, alcoolique, pris subitement d'hémiplégie gauche avec élévation de la température, constatation de l'hématozoaire de la malaria dans le sang. Contractures, délire, mort en 3 semaines.

Autopsie. — Léger œdème et congestion de la pie-mère, pas d'athérome, pas de thrombose. Du côté droit, aires d'hémorragies capillaires dans la portion inférieure et postérieure des circonvolutions centrales (Sylvius et Rolando) intéressant la substance blanche.

Microscope. — Infiltration de cellules rondes, rien aux parois vasculaires. Constatation de cellules très larges, globuleuses à un ou plusieurs noyaux épithélioïdes. Les vaisseaux sont distendus. Il n'y a pas d'infiltration de la pie-mère. Les hémorragies siègent presque uniquement dans la substance grise. Autour des vaisseaux, on constate la présence de pigment et d'infiltration sanguine.

PRICKETT et BATTEN (36). — (1900).

OBS. XLI. — Enfant, 9 ans, pris, 4 jours après la fin de l'influenza, d'hémiplégie. Mort en 72 heures.

Autopsie. — Congestion des vaisseaux corticaux des deux côtés. Nombreuses extravasations sanguines, thrombose des petits vaisseaux sous-corticaux,

RAYMOND et PHILIPPE (38). — (1901). *4 cas.*

OBS. XLII à XLV. — Cliniquement, hémiplégie motrice survenue souvent au cours de la pneumonie.

Anatomiquement, pas de lésions vasculaires. Les auteurs décrivent deux types :

Le type *dégénératif* (qu'ils assimilent à l'encéphalite hémorragique des Allemands) dans lequel ils constatent des hémorragies périvasculaires et interstitielles avec lésion des cellules nerveuses, des fibres nerveuses, dégénérescence progressive de la névroglie et présence de corps granuleux, mais en moins grande quantité que dans le ramollissement vrai. Ce type rappellerait la myélite à corps granuleux de Leyden.

Le type *hyperplastique*, où ils constatent les mêmes lésions dégénératives, mais en plus la présence d'amas de cellules volumineuses, polygonales, épithélioïdes pressées les unes contre les autres, souvent contenant des granulations graisseuses, souvent aussi en prolifération. Il y a de la diapédèse et de la prolifération cellulaire intense.

MOLLARD et CADE (29). — (1902).

OBS. XLVI. — Homme, 65 ans, souffrant de maux de tête depuis 6 mois, est pris subitement de surdité, puis d'obnubilation, incontinence des matières, délire. Mort en 10 jours, n'ayant présenté que la veille de la mort une température de 38°,5.

Autopsie. — Pie-mère adhérente, teinte ecchymotique de la partie inférieure de la scissure de Rolando des deux côtés. Les méninges arrachées enlèvent, au niveau des lobes temporaux, une partie superficielle ramollie de substance nerveuse. Piqueté hémorragique, même en dehors des zones ecchymotiques. Pas de lésions artérielles.

Pas d'examen histologique.

SPIELMEYER (42). — (1902).

OBS. XLVII. — Homme, 59 ans, présentant, depuis une chute effectuée il y a 4 ans, des attaques épileptoïdes dans le bras blessé. Pris subitement de coma et mort en 8 jours.

Autopsie. — On trouve 3 cysticerques dans le cerveau. Les deux hémisphères et le cervelet sont farcis de foyers arrondis donnant l'aspect de taches de rousseur. Congestion de la pie-mère, caillot dans le sinus longitudinal. Pas d'athérome.

Ces foyers sont relativement rares dans l'écorce et ils sont de taille variable; les plus gros ont la taille d'une lentille, les plus petits sont microscopiques, chaque foyer est centré par un vaisseau dont la gaine est infiltrée et les parois altérées. Dans ces foyers, il y a raréfaction du tissu. L'auteur y décrit deux sortes de cellules auxquelles il assigne une origine probablement névroglique, des astrocytes et des cellules à protoplasma grand, clair, à fin réseau chromatique qu'il appelle cellules de Friedmann.

BARTELS (2). — (1902).

OBS. XLVIII. — Femme, 32 ans, prise de maux de tête, vomissements, perte de connaissance, convulsions et parésie. 12 grammes d'albumine par litre. Stase papillaire, aphasie. Mort.

Autopsie. — Nombreuses hémorragies punctiformes dans l'écorce temporale et occipitale gauches, dans les ganglions centraux, surtout le droit. Adhérences des méninges, par places.

Microscope. — Les méninges sont infiltrées d'une façon diffuse de petites cellules, la tunique vasculaire est également infiltrée, mais pas d'endartérite. Lésions importantes des veines, quelquefois périphlébite, mais surtout de la phlébite. L'auteur croit à l'origine syphilitique des lésions et au point de départ veineux des hémorragies.

STRAUSSLER (44). — (1903). *3 cas.*

OBS. XLIX. — Homme, 16 ans, malade depuis 2 mois et demi, présentant successivement des troubles gastro-intestinaux, de la perte de connaissance, du délire, des troubles parétospasmodiques, des attaques épileptiformes, meurt dans le coma avec 41°,7.

Autopsie. — Foyers hémorragiques de l'écorce dans l'hémisphère (lobe temporal) avec hémorragie sous-piemérienne. Hémorragie stomacale et intestinale.

Microscopiquement. — Foyers petits, nombreux, hémorragiques, avec infiltration des parois vasculaires et diapédèse très marquée de leucocytes dans la substance. Légère prolifération active du tissu fixe.

OBS. L. — Femme, 45 ans. Paralysie progressive. Il se développe une diathèse hémorragique, mort avec élévation de température et coma 4 jours après le début des hémorragies.

Autopsie. — Foyers hémorragiques dans toute l'écorce.

Histologiquement. — Méningo-encéphalite de la base de la convexité. A côté de l'encéphalite (hémorragie, prolifération leucocytaire), on constate des stades ultérieurs du processus et des foyers de nécrose du tissu avec prolifération cellulaire. Thrombose des vaisseaux de la pie-mère.

MAZETTI (28). — (1903).

OBS. LII. — Homme, 46 ans, pleuro-pneumonie; perte de connaissance avec légère contracture, pas de convulsions. Ponction lombaire négative. Mort en 10 jours.

Autopsie. — Au niveau des 2e et 3e temporales, hémorragies punctiformes des deux substances. Mêmes constatations à la base avec ramollissement plus ou moins marqué. Au centre du foyer, le vaisseau est très nettement scléreux. On constate de nombreux foyers de pneumocoques près des hémorragies groupées autour des cellules nerveuses de la substance grise.

BAUCKE (3). — (1903).

OBS. LIII. — Institutrice, 39 ans. Atteinte de *démence précoce* depuis l'âge de 27 ans. Ayant présenté de la contracture hystérique de la jambe gauche. Sous le chloroforme, cette contracture disparaît. 11 jours après

l'opération, la malade est prise de douleurs dans les deux jambes, suivies de paraplégie et de paralysie des sphincters, puis des membres supérieurs; morte au bout d'un mois.

Autopsie. — Les méninges sont congestionnées et les artères épaissies. Nombreux foyers dans les deux hémisphères, dans la protubérance et la moelle.

Ces foyers sont centrés par des vaisseaux. Ces vaisseaux sont altérés; ils sont hypérémiés, leurs parois adventitielles sont élargies; dans leur gaine périvasculaire se trouvent des masses homogènes et un plus ou moins grand nombre de petites cellules rondes. L'auteur décrit 5 variétés de cellules d'infiltration.

a) Petites cellules rondes à noyau rond bien coloré avec une très faible quantité de protoplasma.

b) Cellules avec protoplasma visible et noyau rond et sombre.

c) Plus rarement des leucocytes avec un noyau lobulé au pourtour des vaisseaux.

d) Dans la paroi adventitielle les cellules d'une forme ovale et irrégulière fortement colorées, avec noyau rond, nucléole bien coloré excentrique. Le protoplasma y est irrégulièrement disposé. La périphérie en est plus colorée que le centre (cellules de Marschalko).

e). Des mastzellen, à noyau petit, rond, entouré de petits grains métachromatiques cachant le protoplasma.

Il décrit également 3 variétés de cellules névrogliques :

a) Des cellules grandes, rondes ou ovales sans prolongements, avec des rayons bleu foncé contenant des boules colorées en noir par le Marchi.

b) Des cellules de la taille d'une pyramidale, à contour bien marqué, à protoplasma homogène, à noyau allongé, excentrique, à nucléole très coloré, grand, périphérique, à membrane nucléaire nette.

c) Des astrocytes.

RAYMOND et CESTAN (37). — (1904). *2 cas.*

OBS. LIV. — Homme, 23 ans, myopathique, état fébrile, 8 jours à 39°,5. Puis céphalée, agitation, coma et mort.

Autopsie. — Tuberculose miliaire pulmonaire, pie-mère très injectée, veines très volumineuses, thrombosées, caillot mou dans le sinus longitudinal supérieur. Pas d'artérite. Les lobes occipital et temporal droits sont mous, rosés, ecchymotiques. Petits foyers hémorragiques de 1 cm. + 0,04 dans la circonvolution temporale, près du centre ovale.

Microscope. — Méningite; rien aux artères, mais phlébite et par places thrombose. Manchon leucocytaire très net au niveau des prolongements cérébraux. On constate des hémorragies (rupture vasculaire, envahissement des gaines, puis diffusion dans le tissu voisin) et des amas de polynucléaires entourant les capillaires ou formant des amas isolés. Les cellules névrogliques sont en prolifération, il n'y a pas de corps

granuleux ; lésions cellulaires nerveuses. A d'autres places, oblitération veineuse, quelques hémorragies interstitielles sans diapédèse polynucléaire. Le tissu paraît œdématié. Pas de microbes, pas de lésions tuberculeuses.

Obs. LV. — Homme, 34 ans, pris en 1901 de fièvre, vomissements, puis d'ictus suivi d'une hémiplégie gauche. Et 3 mois après, nouvelle poussée, mort en 3 jours. A la ponction lombaire, globules rouges et polynucléaires.

Autopsie. — Broncho-pneumonie bilatérale, méningite, points jaunâtres purulents le long des vaisseaux, veines congestionnées, oblitérées par place. A droite, les circonvolutions sylviennes et les noyaux centraux sont mous avec piqueté hémorragique. A gauche, au niveau du lobule fusiforme, ancien foyer de ramollissement blanchâtre, très mou, d'aspect spongieux. L'artère sylvienne droite est intacte. Les veines sont atteintes de phlébite et thrombosées. Périvascularite. Petits abcès microscopiques. Par places hémorragies diffuses et infiltration de polynucléaires et de corps granuleux. Prolifération de la névroglie, altération des cellules nerveuses.

Si on considère tous ces cas comme dépendant d'une seule et même affection, l'inflammation non purulente du cerveau, on peut, en faisant la synthèse, décrire avec Friedmann (14), de la manière suivante, les lésions de l'*encéphalite aiguë hémorragique.*

Siège. — Le processus inflammatoire hémorragique peut léser tous les points de l'encéphale, les hémisphères cérébraux, le cervelet, le bulbe, la protubérance. Suivant le siège où s'est localisée l'affection, on en distingue deux grands types auxquels on a donné le nom des premiers auteurs qui les ont décrits.

1° L'*encéphalite hémorragique de Strumpell* dans laquelle le cerveau est seul atteint.

2° La *polio-encéphalite aiguë hémorragique de Wernicke* où l'inflammation intéresse le bulbe et la protubérance.

Dans ce cadre des polio-encéphalites rentrent :

La *polio-encéphalite supérieure*[1], lorsque les lésions sont localisées au niveau de la substance grise qui entoure le

1. Ce n'est que par rapport à la substance grise (πολιόν) bulbo-protubétielle que cette forme est dite supérieure, sans quoi ce terme de supérieur devrait s'appliquer à l'encéphalite localisée à la substance grise corticale.

3e ventricule, l'aqueduc de Sylvius, le 4e ventricule jusqu'au niveau du noyau de l'abducens.

La *polio-encéphalite inférieure*, lorsque le processus est localisé à la substance grise qui s'étend du noyau de la 6e paire à la décussation des pyramides.

La *polio-encéphalite supérieure et inférieure*, quand les deux lésions précédentes coexistent.

La *polio-encéphalo-myélite*, lorsque la moelle est altérée en même temps que la protubérance et le bulbe.

L'encéphalite peut enfin se combiner à la polio-encéphalite.

Nous n'aurons en vue ici que l'encéphalite localisée au cerveau; mais il est bien entendu qu'il n'existe pas de différence de nature entre les lésions du cerveau et celles de la protubérance.

Quand l'inflammation atteint le cerveau, elle peut en altérer toutes les parties : ce sont ordinairement les ganglions centraux qui sont le siège de l'inflammation. La lésion siège souvent aussi au niveau du centre ovale de Vieussens, au pourtour des ventricules latéraux; d'autres fois elle n'intéresse presque uniquement que la substance grise corticale.

Quoique rarement, le cervelet peut cependant présenter, en même temps que l'encéphale, ce même processus inflammatoire hémorragique (Furbringer, Von Jaksch, Nauwerck).

Assez souvent des lésions identiques ont été signalées dans les nerfs optiques et la rétine (Wernicke, Etter, Thomsen, Oppenheim).

Aspect. — Il est rare que l'encéphalite hémorragique ne détermine qu'un seul foyer dans l'encéphale. Plus souvent il en existe plusieurs et, fait remarquable, ils sont symétriques. Dans quelques cas cependant ils sont multiples et disséminés dans toute la substance. Ils ne sont pas limités à la substance grise, quoiqu'il y ait cependant prédominance des lésions à ce niveau, mais se trouvent également dans la substance blanche.

La *grosseur* des foyers est très variable. Dans certains cas, ils sont si minimes qu'à la coupe l'œil nu ne les per-

çoit pas (Etter, Thomsen) et que seul l'examen histologique permet d'affirmer leur existence.

Le plus souvent ils sont gros comme des grains de chènevis ou des petits pois, mais leur volume peut être beaucoup plus considérable et atteindre celui d'un haricot, d'un œuf et même davantage.

Ils sont reconnaissables par leur couleur et leur consistance.

Ils tranchent en effet par leur *couleur* qui va du gris rouge jusqu'au rouge vif, sur la substance grise ou blanche de l'encéphale. Cette teinte rouge est parfois due à de multiples petites hémorragies accolées, simulant des piqûres de puce, suivant la formule classique; d'autres fois, ils ont l'aspect du ramollissement rouge et peuvent même simuler une véritable hémorragie d'origine embolique. La substance cérébrale est détruite, remplacée par une poche sanguine. Le diagnostic avec l'hémorragie sera fait en se souvenant que, dans l'encéphalite, le foyer est exceptionnellement unique.

Au niveau de ces foyers de forme presque toujours irrégulière, qui attirent l'attention par leur coloration rouge, on remarque que la substance nerveuse a perdu de sa *consistance*. Le tissu est mou par suite de son imbibition par les sérosités, mais ce ramollissement n'est pas partout aussi marqué. L'imbibition du tissu par le sang et la sérosité détermine souvent un *gonflement* de la partie atteinte et les circonvolutions qui correspondent à des foyers un peu marqués font saillie sous les méninges.

Ce caractère hémorrhagique des foyers ne doit pas être considéré comme un des éléments nécessaires de l'affection. Certains ramollissements de la substance nerveuse, d'aspect blanc ou jaune, doivent être, en effet, considérés comme d'origine encéphalitique. Oppenheim avait déjà insisté sur la difficulté d'attribuer de tels ramollissements à l'encéphalite ou à l'encéphalomalacie. La difficulté est presque insurmontable macroscopiquement, quand il s'agit de foyer unique, car Hasse, Huguenin, Friedmann ont montré qu'un foyer d'encéphalite, primitivement rouge, pouvait se déco-

lorer. Il ne diffère d'un foyer encéphalomalacique que par l'absence de lésions vasculaires (thrombose et embolie), et de maladies causes d'hémorragie cérébrale (artério-sclérose et affections du cœur).

Mais lorsque les foyers sont multiples et au stade du ramollissement blanc, leur origine inflammatoire est facile à trouver. Dans le cas de Spielmeyer, il existait dans le cerveau et le cervelet de multiples foyers non colorés, dont la grosseur variait de celle d'une tête d'épingle à celle d'une lentille ; à la coupe du cerveau, on se serait cru en présence de petits tubercules miliaires disséminés, mais ces tubercules, loin d'être sclérosés, avaient une consistance très faible. C'étaient des foyers d'encéphalite.

L'*évolution* de ces lésions est encore mal connue ; dans certains cas, surtout lorsque le foyer d'encéphalite est volumineux, il peut s'ouvrir dans le ventricule; d'autres fois, il s'enkyste (Friedmann), et un ou plusieurs kystes cérébraux peuvent être le reliquat d'une encéphalite. La guérison de ces foyers détermine assez souvent dans le cerveau des cicatrices dures, criant sous le scalpel. Peut-être un certain nombre de cas de porencéphalie sont-ils secondaires à l'encéphalite. Il paraît en être de même de cet état spécial du cerveau que Koppen a décrit sous le nom d'*état criblé*. On a fait aussi découler d'une encéphalite ancienne ces scléroses cérébrales disséminées, si fréquentes à l'autopsie des idiots et des épileptiques infantiles.

Au point de vue *histologique*, les descriptions des auteurs sont multiples, et pas en tous points concordantes. Les différents types qu'ils décrivent, types constituant des « formes », sont considérés par Friedmann (14) comme des étapes différentes d'un même processus infectieux. Friedmann fait, en effet, remarquer qu'une même cause a pu être trouvée à l'origine de tous les états décrits et que l'on peut constater, chez le même malade, tous les types de lésions. Il n'y aurait ainsi qu'un seul processus parcourant plusieurs étapes, et l'aspect dépendrait uniquement du moment évolutif où la mort est survenue.

1° Au début de l'inflammation, on constate, comme pre-

mière lésion, de la congestion vasculaire. Le point hémorragique apparaît très hypérémié, avec développement exagéré des capillaires. Une substance amorphe, fibrineuse, forme exsudat autour des vaisseaux; cet *exsudat fibrineux* est caractéristique, pour Friedmann, de l'encéphalite non suppurée; au cours de l'encéphalite purulente et de l'encéphalomalacie, l'exsudat est bien plus mince, plus séreux, non coagulé. Puis les vaisseaux se remplissent de cellules rondes, qui, par diapédèse, gagnent la substance blanche, soit disséminés, soit, au contraire, formant des amas compacts plus ou moins gros au milieu de la substance nerveuse non détruite.

Les cellules névrogliques présentent un léger degré de prolifération; leurs corps cellulaires sont homogènes, leur noyau gros;

2° A un degré plus marqué, le parenchyme nerveux s'enflamme à son tour. On constate le gonflement homogène des cylindres-axes, puis leur destruction; les cellules nerveuses changent de forme; elles perdent leurs noyaux, leurs prolongements; il y a déformation globuleuse de la cellule, avec chromatolyse, et bientôt disparition de la cellule. Cependant la névroglie a des altérations plus marquées que dans le stade précédent. Le tissu névroglique s'épaissit et se colore d'une manière plus foncée; sa structure fasciculée devient plus apparente;

3° Si l'inflammation se poursuit, le tissu nerveux se ramollit et disparaît, surtout au pourtour des vaisseaux, soit par suite des hémorragies, soit par suite de modifications nutritives. Les cellules endothéliales prolifèrent; il y a *néoformation capillaire*. Quand l'inflammation se maintient peu intense, on voit apparaître les *cellules granuleuses;* celles-ci détruisent tout ce qui entoure le vaisseau, et le foyer a l'aspect d'un réticulum, dans les trames raréfiées duquel on aperçoit un petit nombre de cellules névrogliques proliférées. Ces cellules granuleuses peuvent entourer les vaisseaux, et simuler ainsi ce que l'on constate dans l'encéphalomalacie; mais dans l'encéphalite, ces amas sont plus gros, et surtout plus irrégulièrement disposés. Souvent

même, des cellules contiennent des débris de pigment sanguin ;

4° Un autre élément, par contre, est, d'après Friedmann, très caractéristique de l'encéphalite non suppurée, et serait particulier aux processus encéphalitiques. C'est la *cellule épithélioïde*, cellule de taille plus considérable, à noyau fortement coloré, à protoplasma homogène. Elle peut coexister avec les cellules granuleuses, ou constituer l'élément le plus important. Friedmann considère ces cellules comme de nature plutôt névroglique ; Nissl, au contraire, les regarde comme des plasmazellen résultant de la prolifération des cellules des parois vasculaires. Elles peuvent former, par leur assemblage, des amas épais (encéphalite plastique de Hayem). Mais la cellule épithélioïde n'est pas caractéristique de l'encéphalite aiguë ; on peut la voir dans des processus subaigus [chorée chronique (Greppin), abcès du cerveau (Westphall, Friedmann)].

Elle n'est pas toujours facile à reconnaître et à séparer des autres grandes cellules rondes, surtout des cellules granuleuses ; la difficulté est particulièrement grande, quand la technique employée, par exemple, la fixation par les sels de chrome, ne permet pas une étude approfondie de sa structure. Son protoplasma contient assez souvent de fines particules de graisse, mais en quantité relativement faible ; aussi paraît-il clair, et ce n'est qu'à un examen plus complet que l'on distingue un réseau à mailles plus ou moins grandes ; d'autres fois, le protoplasma, homogène, est identique à celui des cellules névrogliques, qui se distinguent par leur forme ronde ou angulaire. L'aspect est variable : tantôt la cellule est grande, vésiculaire ou homogène, avec de nombreux noyaux riches en chromatine, d'un volume deux ou trois fois plus considérable que celui des cellules granuleuses, d'une forme arrondie, ovale, ou quelquefois polygonale, souvent présentant des figures de mitose. Tantôt la cellule est en voie de prolifération ; le noyau, d'aspect réticulé, en est particulièrement gros, irrégulier, souvent multiple ; on a pu compter jusqu'à huit noyaux. Le protoplasma cellulaire est relativement peu abondant, et réparti

irrégulièrement. Tantôt, enfin, la cellule est petite, à un seul noyau, plus petite que la cellule granuleuse type formant des amas; elle contient peu de grains et de substance nerveuse. Le protoplasma est analogue à celui des cellules rondes.

Koppen décrit des cellules de grande taille, dont le noyau est remplacé par des amas de granulations chromatophiles. Signalées également par Dana et Schlapp, ces cellules paraissent être une des variétés des cellules épithélioïdes de Friedmann.

Ces lésions peuvent évoluer vers la guérison, et il semble alors que, lorsque le tissu nerveux n'a pas été détruit, il peut y avoir restitution *ad integrum*. Quand, au contraire, il y a eu destruction cellulaire et nerveuse, il se fait une cicatrisation qui peut être primitive, c'est-à-dire dérivée du tissu même sans participation d'éléments ronds, mais qui, le plus souvent, est secondaire. La cicatrice a une constitution fibrillaire; on y remarque des fibroblastes.

Pour Raymond et Cestan, ce qui caractériserait surtout, au point de vue histologique, l'encéphalite hémorragique, c'est l'envahissement du cerveau par les leucocytes polynucléaires. Ces auteurs estiment qu'une réaction polynucléaire intense est en faveur d'une inflammation aiguë toxi-infectieuse. Dans le ramollissement d'origine artérielle, l'infiltration du cerveau présenterait au contraire le type de la mononucléose.

Nous insisterons d'une manière particulière sur les lésions des *vaisseaux*. Les *artères* sont ordinairement saines, tout au moins les grosses artères de la base; cependant, dans certains cas, on a trouvé un léger degré d'athérome. Au niveau des foyers d'encéphalite, les vaisseaux et les capillaires sont dilatés, remplis d'hématies. La gaine périvasculaire est infiltrée de sang qui forme un anneau autour du vaisseau; de nombreux leucocytes sont mélangés aux globules sanguins. Au niveau des petits vaisseaux et des capillaires, l'altération est plus marquée. Il existe de la prolifération et du gonflement anormal des cellules endothéliales, parfois un léger épaississement des parois. Il peut

même y avoir des dilatations anévrismales et des ruptures vasculaires. Dans quelques cas, on a signalé de l'infiltration pigmentaire, qui nous paraît devoir être mise sur le compte de l'alcoolisme.

Les *veines* sont très souvent altérées; on note non seulement de la périphlébite, mais encore de l'endophlébite et des thromboses. Barthels a insisté d'une manière particulière sur ces altérations veineuses. Les lésions des méninges sont d'importance variable : tantôt il existe une véritable méningite, de la thrombose des veines pie-mériennes et des sinus de la dure-mère, toute lésion qu'un examen rapide permet de relever. Dans d'autres cas, ce n'est que par l'étude microscopique que l'on note de l'infiltration de la pie-mère et les lésions des veines.

II. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Nous avons à signaler ici les expériences suivantes d'auteurs allemands.

Dans le laboratoire de Ziegler, Coen (6) (1887) et Tschistowitsch (47) (1898) ont étudié les réactions du cerveau secondaires aux traumatismes. Ils ont montré qu'au niveau de la plaie se produisait une nécrose du cerveau; qu'autour de cette nécrose se trouvait une zone où l'on constate de nombreuses cellules granuleuses et, plus en dehors, une prolifération de cellules rondes provenant à la fois des parois vasculaires et des cellules fixes. La guérison de cette plaie cérébrale se fait par formation d'un tissu fibreux fibrillaire constitué de cellules en fuseaux ou fibroblastes et d'une substance fondamentale fasciculée.

Friedmann (14), en cautérisant le cerveau, a obtenu un processus plus aigu; autour de l'escarre centrale nécrosée, on constate en premier lieu une congestion vasculaire et une diapédèse légère avec de petites hémorragies, puis au troisième ou quatrième jour, une réaction des cellules névrogliques en même temps que quelques cellules granuleuses. Les cellules fixes se multiplient et présentent de riches figures de mitose; peut-être même y a-t-il prolifération des cellules nerveuses.

Ultérieurement, dans un troisième stade, on constate de grandes cellules épithélioïdes rondes et de petites cellules granuleuses, à la place du tissu nerveux qui disparaît. Les vaisseaux s'épaississent, par prolifération cellulaire de leur endothélium; on note la présence de bourgeons vasculaires de nouvelle formation.

Enfin, dans un quatrième stade, le tissu s'organise : des cellules en fuseaux forment des mailles de plus en plus serrées entre les cellules épithélioïdes.

Friedmann a également déterminé expérimentalement des encéphalites purulentes et des abcès du cerveau. Il injectait des microbes dans les artères cérébrales, ou bien il traumatisait le cerveau. Il constate d'abord un appel considérable de leucocytes autour de l'embolie septique ou de la plaie, puis dans le tissu infiltré la formation d'une cavité purulente (du 5ᵉ au 9ᵉ jour). Autour de cet abcès, le tissu est fortement œdématisé; on y voit des cellules granuleuses et des cellules rondes et la prolifération des vaisseaux. Puis, du 9ᵉ au 10ᵉ jour, se forme la membrane limitant la cavité purulente dont le feuillet intérieur est formé de cellules rondes agglomérées, de cellules granuleuses et de quelques vaisseaux; la couche moyenne, très riche en vaisseaux, est constituée par des cellules fasciculées disposées parallèlement entre les cellules granuleuses et les débris de névroglie. Quant à la couche externe, elle correspond à une large zone d'irritation dans laquelle tous les éléments paraissent gonflés. La paroi des vaisseaux y est déjà infiltrée de cellules rondes.

PATHOGÉNIE

L'encéphalite aiguë, localisation inflammatoire dans l'encéphale des toxi-infections, en suit les lois générales, de telle sorte que sa pathogénie se confond avec celle des réactions encéphaliques des toxi-infectés. Nous étudierons successivement les réactions et ensuite les agents qui les produisent.

I. *Réactions.* — Les lésions très complexes décrites à l'autopsie des toxi-infectés peuvent se grouper en trois caté-

gories : *lésions diapédétiques, purulentes et hémorragiques.* Dans ces trois groupes peuvent rentrer tous les faits d'encéphalite aiguë telle que nous l'avons définie. Nous les étudierons successivement et, après un exposé rapide des faits, nous en essaierons une interprétation.

A. *Les faits.* — Des trois groupes d'encéphalites diapédétique, purulente et hémorragique, le mieux isolé paraît être l'hémorragique, à tel point qu'en Allemagne l'encéphalite aiguë est devenue synonyme d'encéphalite hémorragique. En France, le mot d'encéphalite est tellement tombé en désuétude que l'abcès du cerveau, terme ultime de l'encéphalite purulente, est la seule expression dont on se serve pour qualifier ce processus. Quant à l'encéphalite diapédétique, si elle a été décrite autrefois par le professeur Hayem, aujourd'hui on n'en trouve qu'incidemment le nom à l'occasion de réaction inflammatoire autour de lésions en foyer de l'encéphale, telles que tumeurs ou parasites par exemple (kystes hydatiques, cysticerques).

Encéphalite diapédétique et encéphalite purulente étant moins nettement isolées que l'encéphalite hémorragique, nous les étudierons d'abord.

1° *Encéphalite diapédétique.* — A l'autopsie d'infectés ayant succombé à la suite de manifestations délirantes un peu prolongées, il est très fréquent de constater, dans l'écorce cérébrale, avec une intégrité complète des méninges, une infiltration diffuse de petites cellules rondes dans le parenchyme et des lésions chromatolytiques des cellules nerveuses. Quand, au contraire, la mort est survenue peu de temps après le début de l'affection, seules sont marquées des lésions chromatolytiques, et si le processus a été encore plus rapide, on ne peut même trouver au microscope aucune altération évidente. Jusqu'à ces derniers temps, on a voulu établir une division tranchée entre ces deux modes réactionnels, parenchymateux et interstitiel, et la récente discussion du *Congrès de Limoges*[1] sur l'anatomie pathologique du *délire aigu* a mis en évidence la double tendance

1. *Congrès des aliénistes et neurologistes*, Limoges, 1901.

des auteurs, les uns n'admettant que des lésions cellulaires qu'ils appellent toxiques, les autres faisant du délire aigu la manifestation d'une encéphalite. Il nous paraît évident qu'aujourd'hui on ne peut plus accepter un point de vue aussi étroitement anatomo-pathologique. Il suffit, en effet, d'avoir étudié au point de vue clinique et au point de vue anatomique un certain nombre de sujets atteints d'affections diverses avec réaction cérébrale, pour se convaincre qu'il existe toutes les transitions, chez les toxi-infectés, depuis l'absence complète de lésions jusqu'à l'encéphalite diapédétique, en passant par des degrés croissants de réaction chromatolytique des cellules nerveuses. Les observations suivantes le montrent avec évidence.

Obs. LVI (personnelle). — Chez un *typhoïdique* avec phénomènes méningés très accentués, il existe des lésions cellulaires profondes. Les pyramidales géantes, peu pigmentées, sont en chromatolyse totale. Le plus souvent elles n'ont d'autre déformation que des encoches souvent faites par les neuronophages, mais on en voit aussi de globuleuses avec noyau périphérique et ovale, et quelques-unes même sont fragmentées et profondément neuronophagées. Les figures de neuronophagie, très nombreuses dans les pyramidales géantes, sont presque aussi fréquentes dans les grandes pyramidales qui, en chromatolyse, ont parfois dans leur noyau le nucléole périphérique.

Il existe une infiltration très notable de petites cellules rondes. (N° 18[1].)

Obs. LVII (personnelle). — Chez un rhumatisant subaigu qui mourut au 6e jour d'un *delirium tremens fébrile*, les méninges sont normales; les vaisseaux sont dilatés, non enflammés; les petites cellules rondes sont d'une façon diffuse augmentées dans l'écorce.

Les grandes pyramidales sont pour la plupart normales. Quelques-unes en chromatolyse, et dont le noyau a les bords anguleux, sont entourées chacune de 6 à 8 cellules, les unes à noyau rond et foncé, les autres à noyau plus volumineux, ovale et clair.

Les petites pyramidales sont réduites à des plaquettes bleues à noyau coloré; elles présentent presque toutes des figures de neuronophagie. (N° 130.)

Obs. LIX (personnelle). — Chez un alcoolique de 42 ans, atteint de *delirium tremens* au 5e jour d'un érysipèle de la face qui, compliqué de péricardite, de broncho-pneumonie et de néphrite, entraîna la mort

1. Les chiffres, à la fin de nos observations, indiquent les numéros d'ordre de nos collections.

8 jours plus tard, l'écorce a des lésions accentuées. Il y a une *infiltration diffuse de petites cellules rondes*. La plupart des pyramidales géantes sont normales, mais les autres ou bien ont conservé leur forme cellulaire avec coloration légère de la substance achromatique, ou bien ont des grains chromatiques avec début de karyolyse et de neuronophagie. Les grandes pyramidales sont plus atteintes; quelques-unes sont globuleuses, beaucoup sont entourées et envahies par les neuronophages; certaines, proie des neuronophages, ne sont plus que des cellules fantômes. Les petites pyramidales rose pâle uniforme, sont constamment entourées de 3 à 4 cellules rondes qui les écornent. (N° 177.)

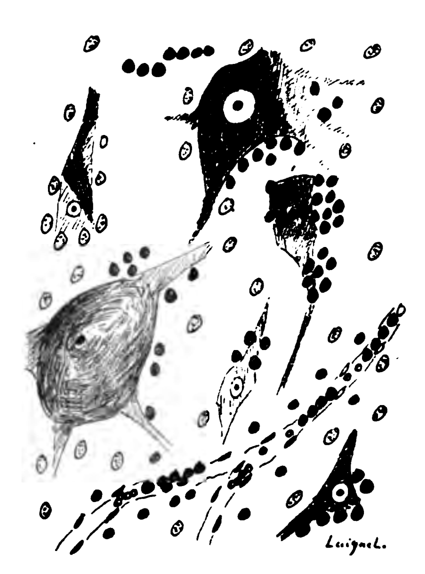


Fig. 1. — Observation LX. Insolation. Zeiss. oc. IV obj. 3 mm. Lobule paracentral. Nissl.

Les pyramidales géantes sont en chromatolyse et souvent karyolyse.

Infiltration diffuse de petites cellules rondes.

Obs. LX (personnelle). — Dans un cas d'*insolation*, méninges et écorce sont intactes à l'hématoxyline-éosine, mais au Nissl les lésions cellulaires sont très marquées. (Fig. 1.) Les pyramidales géantes ont conservé leur forme; la plupart sont en chromatolyse complète; celles qui ne sont pas en chromatolyse sont en achromatose; le noyau est moins décoloré que le protoplasma. Grandes et petites pyramidales sont uniformément teintées. Il existe dans tout le cortex une infiltration diffuse de petites cellules rondes. (N° 285.)

Obs. LXI (personnelle). — Dans un 2e cas d'*insolation*, il s'agit d'un homme de 33 ans frappé à midi et mort à 4 heures, avec délire et 40°,4 de température. Le cerveau très congestionné, avec piqueté rose de la substance grise, a des vaisseaux très dilatés, une infiltration diffuse de cellules rondes, des pyramidales géantes de forme normale, mais en chromatolyse totale avec teinte métachromatique périphérique. Quelques cellules sont en karyolyse; quelques-unes ont du pigment. Il existe des figures de neuronophagie autour des petites pyramidales. (N° 326.)

Obs. LXII (personnelle). — Chez une femme de 26 ans, soignée du 11 juin 1902 au 17 janvier 1903, pour *urémie* chronique caractérisée par de l'anasarque (œdème palpébral, des lombes, ascite, hydrothorax), de

l'albuminurie, des vomissements, du délire de paroles et d'actions avec hallucinations visuelles, sitiophobie, tentative de suicide, puis confusion mentale terminale, on trouve les méninges œdématiées et l'encéphale macroscopiquement sain.

Au microscope, le nombre des petites cellules rondes est augmenté. Les pyramidales géantes sont normales ou en chromatolyse partielle avec conservation de leur forme, mais aspect polygonal de leur noyau. Elles sont entourées de quelques neuronophages. Les grandes et les petites pyramidales sont normales.

Obs. LXIII (personnelle). — Dans un cas de *gliome* de la substance blanche du lobe frontal gauche avec troubles mentaux, les lobules paracentraux sont lésés.

A l'hématoxyline-éosine, on voit une augmentation notable des petites cellules rondes, souvent réunies en amas de 2 à 3 et plus nombreuses autour de quelques vaisseaux, sans qu'il existe d'ailleurs de lésions vasculaires.

Au Nissl, les pyramidales géantes, abondamment remplies de pigment jaune, sont globuleuses, en chromatolyse totale et achromatose partielle, avec noyau normal ou périphérique et aplati, ou même presque complètement évaginé de la cellule. Les figures de neuronophagie sont plus fréquentes au niveau des pyramidales géantes que des grandes pyramidales. Les grandes pyramidales sont en chromatolyse ou achromatose. Les petites ont une coloration diffuse.

Au Cajal, les neurofibrilles extra-cellulaires sont bien imprégnées, mais fragmentées.

Dans les pyramidales géantes, les fibrilles, nettes dans les dendrites, mais fragmentées, ne sont pas imprégnées dans certains territoires cellulaires colorés en bois acajou d'une façon diffuse.

Dans les grandes pyramidales, les fibrilles sont nettes, mais fragmentées. Dans les petites pyramidales, les fibrilles des dendrites son très belles, mais on n'en voit pas autour du noyau. (N° 454.)

Ainsi l'encéphalite diapédétique nous apparaît comme une réaction relativement assez tardive d'un processus toxique que l'on peut observer, non seulement chez des infectés (fièvre typhoïde, delirium tremens), mais même chez des intoxiqués aigus ou subaigus (insolation, urémie) ou chez des malades atteints de tumeur cérébrale (gliome). C'est dire que l'encéphalite diapédétique n'a qu'un intérêt anatomo-pathologique, que son mécanisme pathogénique n'est pas particulier et qu'elle ne mérite pas d'être individualisée en tant qu'entité morbide distincte. Il n'en est pas de même de l'encéphalite purulente.

2° *Encéphalite purulente.* — Les auteurs décrivent les abcès du cerveau comme le stade ultime de l'encéphalite purulente d'une part, et d'autre part comme le résultat d'embolie microbienne venue d'un foyer purulent d'un autre point de l'organisme, .

C'est seulement la première forme qui véritablement mérite le terme d'encéphalite purulente. Néanmoins, comme la seconde forme présente des réactions anatomo-pathologiques très rapprochées de la première, nous en rapporterons un cas à titre de comparaison.

Obs. LXIV (personnelle). — Il s'agit d'un homme de 50 ans, atteint de dilatation des bronches, à l'autopsie duquel on trouva dans le cerveau un abcès gros comme une noisette dans le centre ovale du lobe frontal.

Le seul point sur lequel nous insistons aujourd'hui est l'état de la paroi de l'abcès. Sur des coupes colorées à l'hématoxyline-éosine, cette paroi apparaît formée de 3 couches (Figure 2).

1° *La couche interne* est constituée par des leucocytes en amas considérables. Au contact même de la cavité de l'abcès, beaucoup sont nécrosés et leur noyau ne se colore plus. Ceux qui présentent encore des signes de vitalité ont leur protoplasma uniformément mauve. On compte 95 p. 100 de polynucléaires et 5 p. 100 de gros monucléaires à noyau non lobulé et à protoplasma bleuâtre. Les coupes étant très fines, les apparences lymphocytiques que l'on remarque de place en place doivent tenir à des sections de polynucléaires.

2° *La couche moyenne* est formée d'une masse granuleuse rouge brique percée de vacuoles souvent réunies en sinus. La masse granuleuse correspond au parenchyme nerveux en voie de désintégration. Les vacuoles et les sinus contiennent des leucocytes polynucléaires et des cellules à noyaux assez volumineux, fortement colorés, mais non régulièrement ronds. Il y a néoformation vasculaire.

A l'union de cette couche et de la plus externe, on rencontre, en allant du centre à la périphérie, de gros noyaux opaques sans protoplasma bien visible autour d'eux et disséminés entre les vacuoles, ou même plus allongés, fusiformes, à extrémités quelquefois assez pointues, à protoplasma fortement coloré et à noyau foncé ovale à grand axe parallèle à celui de la cellule, des noyaux ovales, plus clairs, disséminés, et enfin un treillis assez lâche de fibres névrogliques à mailles parallèles à la surface de l'abcès.

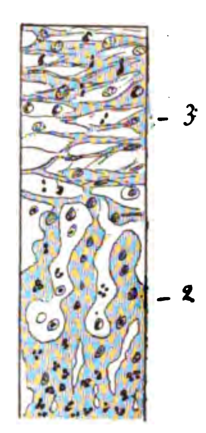
3° *La couche externe*, qui établit une transition rapide jusqu'au parenchyme tout à fait sain, est formée d'un treillis névroglique à fibres plus grosses et plus serrées que normalement, qui contient dans

ses mailles des noyaux de formes très variables : les uns gros, clairs, ovales, à fond violet rose semé de grains bleus périphériques; d'autres, plus petits, ronds, clairs, à fond violet rose avec un point ou un croissant de substance chromatique bleue presque au contact de la membrane nucléaire; d'autres foncés, contournés, fragmentés, dessinant des croissants, des virgules, des S, des haltères, des étoiles ou des points; d'autres, gros, assez foncés, uniformément teintés, et plongés dans une masse protoplasmique assez volumineuse, non granuleuse, dont ils n'occupent pas le centre; d'autres enfin, en fuseaux, avec un réseau chromatique foncé, tantôt libres ou entourés d'un corps protoplasmique fusiforme très allongé se terminant en pointes.

Les *vaisseaux*, étudiés dans la paroi de l'abcès et dans le parenchyme immédiat, présentent les lésions suivantes :

Tout près de la limite, entre la 2e et la 3e couche, sont de très nombreux vaisseaux à large lumière et dont les parois sont formées d'une seule couche de cellules plates à noyaux foncés et très allongés, selon l'axe de bordure. Il n'y a pas d'infiltration de cellules rondes autour de ces vaisseaux. On en remarque au contraire plus en dehors, dans la 3e couche. Là, la gaine périvasculaire contient deux ordres de cellules : les unes à gros noyau clair semé de granulations bleu foncé et les autres à noyau rond, plus petit fortement et uniformément coloré.

Dans le parenchyme avoisinant, qui ne présente pas de lésions inflammatoires diffuses, on peut suivre, assez loin du foyer purulent des vaisseaux atteints de périvascularite. Des gaines périvasculaires sont remplies de petits noyaux ronds et opaques à caractère lymphocytique. On n'y voit pas de polynucléaires. (N° 486.)



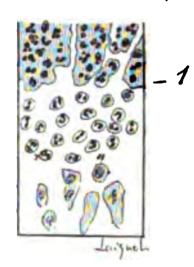


Fig. 2. — Abcès cérébral. Paroi. Zeiss. oc. VIII, obj. 8 mm. Hématéine-éosine.

1. Couche interne : Polynucléaires en amas, isolés et nécrosés.
2. Couche moyenne : Parenchyme nerveux, en voie de désintégration infiltré de polynucléaires.
3. Couche externe : Treillis névroglique contenant dans ses mailles des noyaux de nature conjonctive.

La première variété d'abcès du cerveau est, comme nous le disions, le dernier stade de l'encéphalite diapédétique. En voici une observation démonstrative :

Obs. LXV (personnelle). — Un homme de 35 ans, journalier, entre à l'hôpital Laënnec le 15 octobre 1905, dans le service du professeur Landouzy, pour une paralysie faciale droite du type

périphérique. On constate, en plus des signes classiques de cette paralysie, une otorrhée chronique droite.

Dans les jours qui suivent, la fièvre s'allume, monte à 38°, en même temps qu'apparaît de la contraction des muscles du cou et de la céphalée. La démarche est titubante, sans tendance à la chute, plus accentuée d'un côté que de l'autre. On pense à un abcès cérébelleux et le malade est trépané au niveau de la zone occipitale droite. La ponction du cervelet n'amène pas de pus.

Il meurt le surlendemain de l'intervention.

A l'autopsie, on trouve du pus dans l'oreille moyenne, les cellules mastoïdiennes, le long du nerf acoustique, dans le crâne et deux abcès dans le cervelet, gros chacun comme une noisette et entourés d'un tissu nerveux verdâtre, donnant l'impression d'un tissu enflammé tendant à la purulence et que la mort a arrêté dans son développement. Des coupes faites dans cette région ont confirmé cette impression : il s'agit d'encéphalite diapédétique.

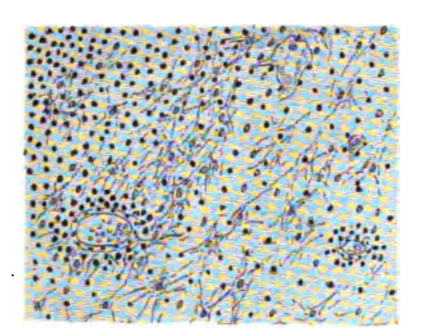


Fig. 3. — Encéphalite diapédétique en voie de purulence. Hématéine. Van Gieson. Zeiss. oc. IV. obj. 8 mm.

Périvascularite; infiltration cellulaire à petits noyaux ronds; réaction névroglique.

A l'hématoxyline-éosine, on constate une périvascularite accentuée caractérisée par des manchons de leucocytes autour des vaisseaux.

La méthode de Nissl montre que les éléments de cette périvascularite ne sont pas des polynucléaires, mais des cellules à petits noyaux ronds, les uns bleu opaque, les autres clairs à grains de chromatine bleue peu nombreux. On voit aussi des cellules à noyaux clairs, en amas, à protoplasma mauve et à noyau foncé excentrique, et des cellules névrogliques à protoplasma mauve non granuleux et souvent vacuolisé. On a une meilleure élection de la réaction névroglique par la méthode de Van Gieson. On constate une prolifération de fibrilles névrogliques en foyers avec grosses cellules névrogliques à protoplasma très étendu. Par les bleus basiques et la méthode de Gram on ne met pas en évidence de colonies microbiennes. (Figure 3.)

3° *Encéphalite hémorragique.* — L'étude attentive des nombreuses observations intitulées « encéphalite aiguë », que nous avons rapportées dans le chapitre d'anatomie pathologique, nous amène à une double constatation.

a). Dans tous les cas où les auteurs se servent du terme « encéphalite aiguë », il y a généralement un processus hémorragique. Seuls les cas où des hémorragies ne sont pas signalées sont des observations très anciennes, antérieures au travail fondamental de Strumpell, qui semble avoir servi de modèle pour les descriptions qui l'ont suivi.

b). Les cas décrits comme encéphalite aiguë sont loin d'être toujours semblables à eux-mêmes et peuvent, à notre avis, se ranger dans trois groupes :

Un *premier*, correspondant aux faits envisagés par Strumpell, comprend un processus associé de méningite et de phlébite.

Le *second* réunit des cas où inflammation et hémorragie sont en partie indépendantes l'une de l'autre.

Et le *troisième*, des faits divers d'encéphalite spécifique.

Nous allons reprendre l'étude de chacun de ces groupes.

PREMIER TYPE. — *Encéphalite hémorragique type Strumpell. — (Méningite avec hémorragie ou ramollissement par thrombose veineuse d'origine phlébitique.)* — Ce qui caractérise essentiellement cette forme, c'est la coexistence de réactions inflammatoires du parenchyme et des méninges et la présence de foyers hémorragiques sans lésions artérielles les déterminant.

En voici deux exemples :

OBS. LXVI (personnelle). — Pauline D... entre à la Salpêtrière, dans le service du professeur Raymond, le 17 février 1903, envoyée par le Dr Roubinovitch.

Voici les renseignements qu'il a pu recueillir.

Agée de 47 ans, la malade est la veuve d'un homme mort en avril 1902 d'un cancer du rectum. Elle l'a soigné pendant trois ans et s'est beaucoup fatiguée.

Au début du mois de septembre 1902 (cinq mois environ après la mort de son mari), Mme D... est prise tout à coup d'une difficulté de parler. La veille ou l'avant-veille, elle aurait eu une vive contrariété avec sa domestique. Depuis, cette difficulté de parler a persisté et lorsque M. Roubinovitch l'a vue pour la première fois le 8 octobre dernier, il a pu constater chez elle les symptômes suivants : paraphasie et paragraphie, pas de cécité ni de surdité verbales, très légère hémiparésie droite avec dynamomètre à droite : 60, à gauche : 70; la malade étant

gauchère, cette différence dynamométrique perd un peu de sa valeur. Le réflexe rotulien droit était à cette époque un peu plus fort que le gauche. Pas de clonus, pas de signe de Babinski. La sensibilité cutanée offrait une légère diminution à droite.

Les yeux, examinés le 9 novembre 1902. ne présentaient pas de symptômes bien caractéristiques : champ visuel normal, pas de dyschromatopsie. Réflexes lumineux et accommodateurs normaux. L'iris aurait de la tendance à se contracter en deux temps : de haut en bas et circulairement. Fond d'œil normal, cependant papille rouge, hypérémiée, vascularisation très abondante.

Entre octobre et novembre on a essayé divers traitements, dans les deux hypothèses d'hystérie ou de syphilis, successivement et alternativement. On a soumis la malade au début, dans les premières trois semaines, à des frictions avec de la lanoline hydrargyrique. On a essayé aussi de l'hypnotisme, de la suggestion, etc. L'état est resté stationnaire.

Mme D... a quitté Paris le 1er janvier pour aller à Breteuil où l'appelaient ses affaires. Là, elle faisait de la rééducation verbale. Vers le 10 janvier, elle est prise d'une céphalée intense. Elle quitte Breteuil, vient à Paris. Le 17 février, notre confrère l'a retrouvée souffrant atrocement d'une céphalalgie générale. La veille elle a eu un vomissement. Constipation. Tous les antres symptômes étaient présents comme en octobre et novembre.

M. Roubinovitch incline vers quelque lésion centrale évoluant chez une hystérique. Dans les antécédents personnels, on relève des crises nerveuses à l'âge de 15 ans. A 16 ans, elle aurait eu une affection qu'on a qualifiée fièvre cérébrale.

Mme D... a encore son père ; il a 87 ans. Sa mère est morte à 47 ans, à la suite d'hémorragies utérines.

A l'entrée, le 18 février 1903, on constate une hémiplégie gauche spasmodique caractérisée par l'exagération du réflexe rotulien, le clonus du pied, l'extension des orteils, l'effacement du sillon nasolabial du côté gauche avec déviation conjuguée de la tête et des yeux à droite. Les réflexes pupillaires sont conservés. La malade, dans le subcoma, a 37°,8 de température.

Le lendemain, apparaissent des convulsions cloniques de la moitié inférieure gauche de la face, de l'écume sanglante à la bouche, et des cris aigus continuels. La température monte à 39°,2.

Le 20, la malade a des convulsions dans la moitié gauche de la face. Les 2 poumons sont encombrés de râles sous-crépitants. La température est de 40° et le pouls à 120°. Les urines sont albumineuses.

Une *ponction lombaire*, faite par M. Sicard, donne issue à un liquide s'écoulant sous très forte pression et contenant des *polynucléaires* en grande quantité.

Mort à sept heures du soir avec une température centrale de 41°,6.

A l'autopsie, faite le 22 à neuf heures du matin, avec MM. Cestan et Sicard, nous constatons l'intégrité de la dure-mère, la congestion des méninges molles, la thrombose du sinus latéral droit, du sinus longitudinal au niveau du sillon médian de l'occipital et des veines grandes anastomotiques qui courent sur la face externe de l'hémisphère droit en avant et en arrière des circonvolutions circumrolandiques. (Fig. 4.)

A la coupe, les méninges ne paraissent pas épaissies.

L'hémisphère gauche présente deux petits ramollissements anciens,

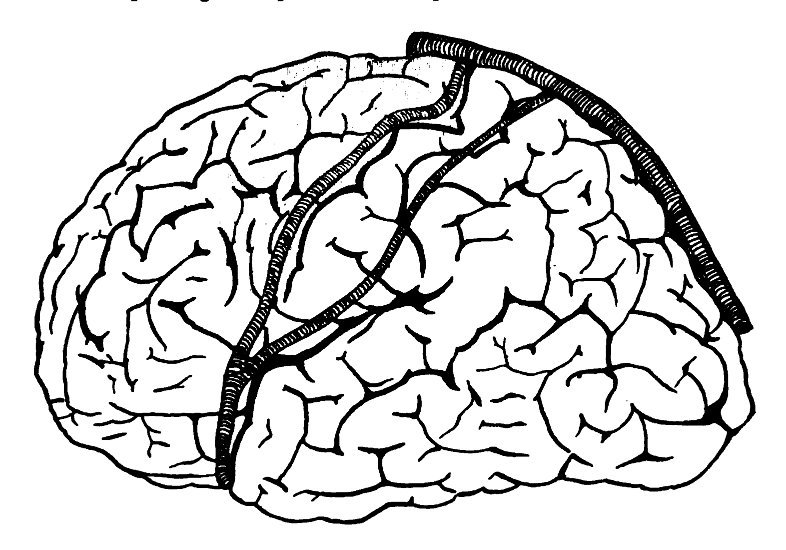


Fig. 4. — Face externe de l'hémisphère gauche.

On voit les grandes veines anastomotiques de Trolard et de Labbé, thrombosées ainsi que le semis longitudinal supérieur.

La teinte grise couvrant la frontale ascendante et le pied des 1re et 2e frontales, indique le siège de l'encéphalite hémorragique.

l'un au niveau du pli courbe, l'autre au-dessus et en avant, l'un et l'autre immédiatement au-dessous de la substance grise.

L'hémisphère droit présente une teinte hortensia très accentuée de toute la circonvolution frontale ascendante et du pied des première et deuxième frontales.

Dans les poumons, on remarque de la congestion hypostatique sans pneumonie. — Le cœur est petit. — Les reins, décorticables, sont un peu congestionnés. Rate et foie sont normaux.

Au microscope, nous avons étudié la frontale ascendante, de teinte hortensia.

Sur des coupes larges, colorées au picro-carmin, on voit la méninge infiltrée de sang avec des vaisseaux très dilatés et l'écorce cérébrale marbrée de suffusions sanguines.

A l'hématoxyline-éosine, on remarque immédiatement de gros vaisseaux congestionnés, allant de la méninge à l'écorce, entourés d'un manchon de cellules rondes où dominent les leucocytes polynucléaires.

Un point de la méninge, très infiltré de cellules rondes, contient beaucoup de polynucléaires.

Dans l'écorce cérébrale, les vaisseaux de moyen calibre apparaissent bleus du fait du grand nombre de cellules qui les infiltrent. Parmi ces cellules sont des polynucléaires. De gros vaisseaux bourrés de sang ne sont pas enflammés, à l'encontre des moyens qui, très enflammés, ont une lumière très étroite.

Au niveau des infiltrations hémorragiques, il y a beaucoup de pigment hématique mélangé au sang, mais on ne constate pas d'infiltration cellulaire appréciable.

Cette infiltration sanguine est particulièrement mise en évidence par

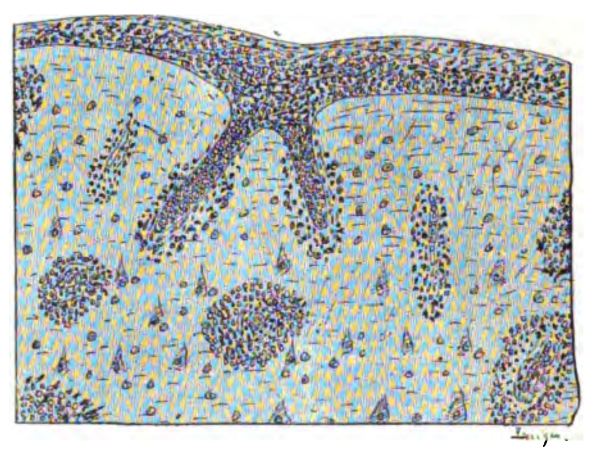


Fig. 5. — Encéphalite hémorragique. Hématoxyline-éosine. Zeiss. oc. II. obj. 8 mm.

Hémorragie et inflammation méningées. Phlébites, infiltrations sanguines périvasculaires.

la méthode de Van Gieson, qui forme des taches rouge vif autour des vaisseaux de petit et moyen calibre de l'écorce et dans les méninges. Dans les vaisseaux méningés le réticulum est superbement coloré au rouge vif.

Au Nissl, les cellules pyramidales géantes, grandes et petites, sont en chromatolyse; leur forme extérieure est conservée; quelques-unes d'entre elles ont des vacuoles.

Au Weigert-Pal, les fibres tangentielles apparaissent moniliformes.

Le bulbe, la protubérance et la moelle sont normaux (Fig. 5.)

Comme nous le disions, ce qui caractérise cette forme

d'encéphalite hémorragique, encéphalite hémorragique type Strumpell, méningite avec hémorragie ou ramollissement par thrombose veineuse d'origine phlébitique, c'est la coexistence de réactions inflammatoires dans le parenchyme et les méninges et de foyers hémorragiques sans lésions artérielles les déterminant.

Cette absence de lésions artérielles permet de distinguer les foyers hémorragiques de cette encéphalite des hémorragies consécutives aux artérites et d'une façon générale des hémorragies d'origine mécanique. C'est là le caractère qui nous paraît le plus important de l'encéphalite hémorragique.

On pourrait peut-être refuser l'individualité à cette encéphalite en expliquant les foyers hémorragiques qui l'accompagnent par la *thrombose des veines* et ranger ces cas à côté des vastes hémorragies et ramollissements que l'on observe dans les *thromboses des sinus de la dure-mère*, d'autant plus que Hutinel (22) a décrit au cours des thromboses sinusiennes de l'enfant, à côté des ramollissements rouges de Parrot, des stades moins avancés, caractérisés par de la suffusion sanguine à la surface des circonvolutions, l'aspect piqueté du cerveau à la coupe, la présence de coagulations dans les veines cérébrales, et l'existence dans l'épaisseur des circonvolutions de petits foyers hémorragiques avec ramollissement notable de la pulpe cérébrale.

Nous répondrons que, si le mécanisme hémorragipare est toujours semblable à lui-même dans son intimité, c'est-à-dire résulte de l'oblitération d'une lumière vasculaire, soit en aval, soit en amont des capillaires, il n'en est pas moins vrai que les raisons de cette oblitération peuvent être suffisamment caractérisées pour entraîner une description spéciale du processus qui les produit.

Nous admettons donc que les hémorragies de cette variété d'encéphalite hémorragique résultent bien de thromboses veineuses, et à ce titre rentrent dans les lois générales des hémorragies de cause mécanique. Mais cette thrombose veineuse s'explique facilement par l'existence de phlébite des petits vaisseaux corticaux, et c'est justement cette phlé-

bite des ramuscules veineux coexistant avec l'infiltration cellulaire du parenchyme qui explique la petitesse comme la multiplicité des foyers corticaux.

Selon le degré d'altération des foyers hémorragiques et selon la prédominance de la méningite ou de la corticalite, on peut diviser les méningites hémorragiques en variétés correspondant, une première au type Strumpell, une deuxième à l'observation de Cornil et Durante, une troisième à la première observation du mémoire sur l'encéphalite aiguë hémorragique de Raymond et Cestan, une quatrième à l'observation de Deiters et une cinquième enfin aux méningites dans lesquelles coexiste un très léger degré d'inflammation corticale. Nous admettons donc ainsi toutes les transitions depuis le gros foyer hémorragique d'encéphalite type Strumpell, jusqu'à la légère réaction corticale qui accompagne les méningites aiguës.

Deuxième type. — Foyers hémorragiques d'origine artérielle secondairement enflammés. — Dans ce cas le mécanisme du foyer hémorragique est classique; l'on trouve de la thrombose et des lésions artérielles, et c'est à l'occasion d'une infection intercurrente, une pneumonie par exemple, que le processus inflammatoire se localise dans le cerveau au « locus minoris resistentiæ ». C'est là une application d'une loi générale de pathologie. Le cas de Straussler nous paraît devoir être ainsi interprété. Nous pensons qu'il est des variétés à ce deuxième type. Certains foyers hémorragiques, que l'on observe à l'autopsie de malades chroniques artériels ou rénaux enlevés brusquement par une infection aiguë, tiennent à ce que l'infection a agi sur des artères depuis longtemps lésées et qu'il a suffi d'un très léger choc pour en entraîner la rupture et secondairement l'inflammation du foyer hémorragique. Ainsi, à côté des *foyers hémorragiques d'origine artérielle secondairement enflammés*, nous pensons qu'il faut faire une place à des cas d'*hémorragies artérielles secondaires aux encéphalites*, cas où une toxi-infection, enflammant des encéphales dont les artères sont fragiles du fait de lésions chroniques, y détermine des hémorragies.

Troisième groupe. — Types divers d'encéphalites spécifiques. — Le cas de Murat qui nous paraît être un cas de rage, celui de Spielmayer dans lequel étaient des cysticerques, l'observation de Bartels concernant un syphilitique mort urémique, la première observation de Raymond et Cestan, où il existait de la tuberculose, nous paraissent répondre à des processus spécifiques variables, de telle sorte que nous les éliminons.

B. *Interprétation.* — Au point de vue général du mécanisme pathogénique, l'interprétation des faits que nous avons étudiés nous paraît maintenant relativement simple. L'*encéphalite diapédétique,* avec sa périvascularite et son infiltration diffuse de petites cellules, ne diffère en rien des processus analogues des autres viscères. L'*encéphalite purulente,* telle que nous en avons rapporté un cas consécutif à une otite moyenne purulente, peut être considérée comme le terme ultime de la réaction inflammatoire, dont l'aspect diapédétique est le premier stade. Enfin l'*encéphalite hémorragique,* qu'elle revête le type Strumpell ou l'un quelconque de ceux que nous avons décrits, nous paraît s'expliquer, soit par l'intensité même de l'infection faisant prédominer les réactions congestives sur les réactions diapédétiques, soit par la fragilité antérieure des vaisseaux du cerveau qui ne peuvent supporter l'atteinte de l'infection.

II. *Les agents.* — La bactériologie des encéphalites étant relativement peu avancée et n'apportant pas de lumière particulière sur la question pathogénique de la forme hémorragique, nous serons très brefs. On a discuté particulièrement la voie d'apport des bacilles. Pfulh, dans une méningite grippale, vit des bacilles dans la névroglie, les gaines périvasculaires et la substance interstitielle. Il remarqua de plus des embolus et des amas microbiens dans les capillaires et les petites artères du cerveau. Fraenkel vit le bacille de Pfeiffer dans l'exsudat méningé et autour des cellules nerveuses de l'écorce d'une encéphalite hémorragique, mais aucun microbe dans les vaisseaux. Dans un cas de pneumonie avec méningo-encéphalite, il trouva le pneumocoque dans les gaines lymphatiques des

petites artères. Hermenau fit des constatations analogues. Fraenkel, dans un cas de méningo-encéphalite, trouva le bacille d'Eberth dans les parois vasculaires. Il pense que ce microbe a enflammé les vaisseaux et que c'est secondairement que s'est produite l'extravasation sanguine. Les microbes coloniseraient dans le parenchyme et le sang extravasé se transformerait en pigment jaune. Kurschmann, dans un cas de fièvre typhoïde, vit aussi le bacille d'Eberth dans la lumière vasculaire des vaisseaux de l'encéphale.

On peut synthétiser d'un mot la bactériologie des encéphalites et dire que, si tous les microbes sont capables de la produire, avec prédominance on trouve le bacille de Pfeiffer (Pfuhl, Nauwerck, Fraenkel), le bacille d'Eberth (Kurchmann, Fraenkel), le pneumocoque (Hermenau, Fraenkel) et le méningocoque (Leischtersten).

CONCLUSIONS

I. L'encéphalite aiguë, inflammation de l'encéphale, cas particulier de l'encéphale toxi-infectieux, peut être, dans certains cas, envisagée comme une entité morbide, dont le déterminisme pathogénique rentre dans celui des affections organiques par les toxi-infections en général.

II. Anatomiquement, l'encéphalite aiguë est diapédétique, purulente ou hémorragique.

Diapédétique, elle offre toutes les transitions, chez les toxi-infectés, depuis la discrète infiltration leucocytaire jusqu'à l'abcès.

Purulente, dernier terme de l'évolution précédente, elle se distingue par son mécanisme de l'abcès cérébral d'origine embolique.

Hémorragique, elle consiste en réactions inflammatoires du parenchyme et parfois des méninges, avec foyers hémorragiques parenchymateux par lésions vasculaires, phlébitiques ou artérielles.

III. Pathogéniquement, l'encéphalite diapédétique, avec sa périvascularite et son infiltration diffuse de petits cellules

ne diffère en rien des processus analogues des autres viscères.

L'encéphalite purulente peut être considérée comme le terme ultime de la réaction inflammatoire dont l'aspect diapédétique est le premier stade.

Enfin l'encéphalite hémorragique paraît s'expliquer soit par l'intensité même de l'infection faisant prédominer les réactions congestives sur les réactions diapédétiques, soit par la fragilité antérieure des vaisseaux du cerveau qui ne peuvent supporter l'atteinte de l'infection.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arnozan. Art « Encéphalite » dans le *Dict. Encycl. des Sciences Méd.*. 1887, t. 34, p. 360 382.
2. Bartels. Sur l'encéphalo-myélo méningite diffuse hémorragique avec altérations endophlébitiques (*Archiv. für Psychiatrie*, 1902, Bd. 36).
3. Baucke. In Beitrag zur Lehre der Encephalomyelitis disseminata (*Neurologisches Centralblatt*, 1903, p. 109 et 158).
4. Brie. Ueber ein Fall von primaren acuter encephalitis hemorragica (*Neurolog. Centr.*, 1897, p. 2).
5. Brissaud. *Traité de Méd.* Charcot-Bouchard, t. X, art. Abcès du cerveau.
6. Cohn. Heilung von Stichwunden d. Gehirns (*Zieglers Beitr. z. Path. Anat.* Bd. II, 1887).
7. Collins. *New-York Med. Journal*, 1896.
8. Cornil et Durante. *Acad. de Méd. de Paris*, mai 1895.
9. Dana et Schlapp. The non suppurative inflammation of the brain, with report of a case of hemorragic (Malarial?) encephalitis (*Medical Record*, 1900, vol. 58, p. 1-6).
10. Danillo, *Arch. de Neurologie*, 1883, t. 2, p. 217.
11. Deiters. Sur l'encéphalite hémorragique (*Neurolog. Centr.* 1898, p. 722-729).
12. Friedmann. Studien zur patholog. Anat. des acuten Encephalitis (*Archiv. für Psych.*, 21, 1890).
13. Friedmann. Sur l'encéphalite non suppurée. Congrès des neurologistes de Baden-Baden, 21 mai 1898, *in Neurol. Centr.*, 1898, p. 610.
14. Friedmann. *Handbuch der pathologischen Anatomie des Nervensystems.* Encephalitis und Hirnabcess, p. 494-515.
15. Fürbringer. *Deutsch. med. Woch.*, 1892, n° 3.
16. Gangitano. *Policlinico.* Vol. IV, fasc. 4, 1897.
17. Hallopeau. Encéphalite subaiguë circonscrite (*Bull. Soc. anat.*. 1869).
18. Hayem. Études sur les diverses formes d'encéphalite. *Thèse de Paris*, 1868.
19. Heichtensteen.
20. Hlava. (*Soc. de Méd. Tchèque de Prague*, 31 oct. 1898. *In Revue Neurol.*, 1899, p. 153.
21. Huguenin. Hirnentzundung. *Ziemssen's Handbuch* XII. Halfl. 7, 1876.
22. Hutinel. Contribution à l'étude des troubles de la circulation veineuse chez l'enfant. *Thèse*, Paris, 1877.

22 *bis*. VON JAKSH. Ein Fall von primaren Encéphal. acuta multiplex (*Prag. Méd. Woch.*, 1895, n° 40.
23. JACOBOEUS. *Deut. Zeit. für Nervenheilk.*, 1894, p. 364.
24. KÖNIGSDORF. *Deutsch. med. Woch.*, 1892, n° 9, p. 182.
25. KOPPEN. *Archiv für Psych.* 1898, Bd. 30, p. 954-970.
26. LAIGNEL-LAVASTINE et ROGER VOISIN. *Archiv. de Méd. expérimentale*, fév. 1903.
27. LLOYD and SAILER. *New York Med. Journal*, 1895.
28. MAZETTI. Un cas d'encéphalite aiguë non purulente due aux pneumocoques (*Rid. Prit. di clin. med.*, III, 1902, n°s 11, 12, 13).
29. MOLLARD et CADE. Sur un cas d'encéphalite aiguë primitive et hémorragique. *Lyon Méd.*, 1902, p. 6 à 16).
30. MURAT. Contribution à l'étude de l'encéphalite aiguë primitive à forme hémorragique. *Thèse de Lyon*, 1897, 87 pages.
31. NAUWERK. *Deutsch. med. Woch*, 1895, n° 25.
32. NONNE. Sur la pathologie de l'encéphalite non purulente (*Deutsch. Zeitsch. für Nervenheilk.*, 1900, t. 18).
33. OPPENHEIM. Die Encephalitis und der Hirnabcess. *In Special. Pathol. und Therap.* Von Nothnagel. Wien, 1897.
34. PATRU. *Rev. Med. de la Suisse romande*, 20 sept. 1893.
35. PFUHL. *Berlin. klin. Woch.*, 1892, n°s 39 et 40.
36. PRICKETT et BATTEN. Encéphalite aiguë suite de grippe (*British Med. Journal*, 19 mai 1900, p. 223),
37. RAYMOND et CESTAN. L'encéphalite aiguë hémorragique (*Gaz. des hôp.*, 26 juillet 1904, p. 820).
38. RAYMOND et PHILIPPE. Société de Neurol. *in Revue Neurol.*, 1901, p. 651-652.
39. SCHMIDT. *Deutsch. Med. Woch.*, 1892, n° 31, p. 730.
40. SEMIDALOFF et WEYDENHAMMER. Encéphalite hémorragique et délire aigu (*Neur. Centr.*, 1898, p. 188).
41. SENATOR.
42. SPIELMEYER. Ein Beitrag, zur Kenntniss der Encephalitis (*Archiv für Psych.* Bd. 35, 1902, p. 676 à 691).
43. STADELMANN. Un cas d'encéphalite hémorragique post-grippale donnant l'aspect d'une apoplexie. *Deutsch Zeit. für Nervenheilk.*, 1900, Bd. 185.
44. STRAUSSLER. Sur l'encéphalite hémorragique (*Jahrb. für Psych.*, Bd. 21, p. 253).
45. STRUMPELL, Verhandlungen der Naturforscher Versammlung zu Heidelberg, 1889. *In Deutsch. Med. Woch.*, 1889, p. 889.
46. STRUMPELL. *Arch. für klin. Med.*, 1891, Bd. 47, p. 53.
47. TSCHISTOWITSCH. Ueber die Heilung Asep. Traum. Gehirnuerletzungen (*Zieglersk Arch.* Bd. 23, 1898).
48. VIRCHOW. Ueber congenital Encephalitis (*Virchow's Arch.* Bd. 38.
49. VIRCHOW. Ueber congenital Encephalitis interstitiel (*Ebenda.* Bd. 44 et *Berliner klin. Woch.*, 1883, p. 46).
50. VOISIN (ROGER). Les méninges au cours des affections aiguës de l'appareil respiratoire. *Thèse de Paris*, 1903.
51. WERNICKE. *Lehrbuch der Gehirnkrankheiten*, Bd. 2, 1881.
52. ZIEGLER. *Lehrb. d. Pathol. Anatom.* Iena, 1895. Bd. 2, p. 353 (Versuche durch Stichwunden).

IV

GLIOME PRIMITIF DE LA CAPSULE SURRÉNALE

PAR MM.

A. LAPOINTE et P. LECÈNE

(PLANCHE III)

Nous avons eu récemment l'occasion d'observer chez un enfant une tumeur maligne très rare développée dans la région de la capsule surrénale. L'étude histologique de cette tumeur nous a paru mériter d'être rapportée en détail vue l'extrême rareté des faits analogues déjà publiés.

Voyons tout d'abord l'histoire clinique de la petite malade : M... âgée de 19 mois, entre à l'hôpital Bretonneau le 28 août 1905. Cette enfant, qui vient d'être ramenée de la campagne où elle était en nourrice, est issue de parents bien portants ; le père a 17 ans et la mère 35. Il y a 4 mois, la nourrice s'aperçut que l'enfant présentait, dans le côté gauche du ventre, une tumeur qui paraissait tout à fait indolente. L'urine a toujours été claire et il n'y a jamais eu de fièvre. Actuellement on constate que la petite fille est bien constituée, mais pâle et amaigrie. L'abdomen est irrégulier : à gauche, dans l'hypochondre on trouve une tuméfaction nette qui se perd en haut sous les fausses côtes et descend en bas jusqu'à la crête iliaque ; en arrière, du côté correspondant, la région lombaire est le siège d'une voussure. La tumeur a le volume des deux poings ; sa surface est irrégulière, bosselée ; sa consistance est dure ; elle est un peu mobile et ne présente que vaguement le phénomène du ballottement par la palpation bimanuelle ; du côté droit, il n'existe rien d'anormal. Les urines sont claires et ne contiennent ni sang ni albumine. On fait le diagnostic vraisemblable de « tumeur maligne du rein ». Le 30 août 1905, *opération* (M. Lapointe). Incision sur le bord externe du grand droit du côté gauche. On trouve l'angle gauche du côlon et le côlon descendant au-

devant de la tumeur ; on décolle ces organes et les récline facilement vers la ligne médiane. La décortication de la tumeur est très pénible surtout en haut, du côté de la coupole diaphragmatique ; on arrive cependant à libérer la tumeur dans tous les sens, sauf en arrière du côté de la colonne vertébrale. L'anesthésie devient à ce moment difficile ; la petite malade est pâle et respire mal ; on veut se hâter de terminer l'opération qui a déjà duré une heure ; à ce moment, on coupe plusieurs adhérences profondes, du côté du pilier gauche du diaphragme : tout à coup apparaît un jet de sang énorme, aussitôt arrêté par une pince ; on s'aperçoit alors que l'aorte abdominale a été coupée en travers ; on la lie et on termine rapidement l'opération en enlevant la tumeur et en refermant la paroi, avec drainage lombaire. L'enfant meurt une heure et demie après cette pénible opération.

L'*examen de la pièce* montre que la tumeur est du volume des deux poings, dure et bosselée ; le rein gauche normal est accolé à la face postérieure du néoplasme. On ne peut trouver trace sur la pièce de la capsule surrénale gauche ; à la coupe la tumeur est de couleur blanc-rosé ; la surface de section est homogène, non kystique. Le rein est normal et son pédicule vasculaire est placé en bas et en arrière de la tumeur.

L'*autopsie* permit de voir que l'extirpation du néoplasme n'avait pas été complète ; en arrière, au niveau du pilier gauche du diaphragme, on trouvait encore une masse blanc-rosé, dure, infiltrant les muscles prévertébraux. Les ganglions prévertébraux étaient tous augmentés de volume et infiltrés d'une matière blanche et ferme ; dans le médiastin, il existait une grappe de ganglions lymphatiques également dégénérés, tous les autres viscères étaient normaux ainsi que le rein à la capsule surrénale du côté droit.

En résumé, la tumeur s'était développée au niveau de la capsule surrénale gauche, avait refoulé en bas et en arrière le rein d'ailleurs normal, avait infiltré le pilier gauche du diaphragme et l'aorte et avait donné de nombreuses métastases dans les ganglions régionaux lombaires périaortiques et dans les ganglions du médiastin postérieur.

Des fragments de la pièce et des ganglions furent fixés dans le sublimé acétique et c'est sur eux que nous avons pu faire l'examen histologique.

A un faible grossissement, on voit que la tumeur est formée par des travées plus ou moins épaisses de tissu conjonctif, délimitant des alvéoles irréguliers remplis par des noyaux et une substance interstitielle colorée d'une façon homogène. L'aspect des coupes est absolument identique au

niveau de la tumeur primitive et des métastases ganglionnaires. En aucun point on ne retrouve le tissu normal de la capsule surrénale, ni rien qui s'en rapproche.

A un fort grossissement (450 fois), sur les coupes colorées au van Gieson (voir figure 1 de la planche III en couleur), on voit que le contenu des alvéoles présente une structure très particulière : *des noyaux arrondis dont les nucléoles sont bien apparents et la chromatine disposée en réseau, sont disséminés dans une substance interstitielle colorée en jaune d'une façon homogène par l'acide picrique ; on devine bien, sans l'apercevoir nettement, que cette substance interstitielle est vaguement fibrillaire* (voir fig. 1). Les noyaux sont souvent disposés en série, en files très rapprochées les unes des autres ; en d'autres points ils sont agglomérés par trois ou quatre, plus rarement en amas volumineux de dix ou quinze (en bas et à gauche sur la figure 1). En quelques endroits nous avons pu constater que les noyaux se disposaient concentriquement autour d'une cavité centrale, donnant ainsi naissance à de véritables figures en rosace. Les noyaux infiltrent le tissu conjonctif qui délimite les alvéoles ; mais on peut toujours les distinguer des cellules rondes beaucoup plus petites qui accompagnent les travées conjonctives colorées en rouge vif par la fuchsine du van Gieson.

D'après cet examen, nous étions très embarrassés pour classer cette tumeur et l'épithète de sarcome qui se présentait tout d'abord à notre esprit n'était guère satisfaisante puisque la substance vaguement fibrillaire interposée aux noyaux arrondis et volumineux ne présentait pas la réaction caractéristique du tissu conjonctif. Rien ne permettait non plus de penser ici à un *épithéliome*, car les noyaux sans protoplasma, perdus dans une substance fondamentale fibrillaire n'appartiennent à la structure d'aucun épithéliome connu. Il ne s'agissait pas non plus, comme on aurait pu le croire *a priori*, d'une de ces *tumeurs mixtes embryonnaires juxta-rénales ou intrarénales* (adéno-sarcomes) dont la structure est toute différente.

Nous pensâmes alors à appliquer sur nos coupes la mé-

thode de coloration décrite par Mallory (*Journal of Experimental medicine*, 1900-01, tome V, p. 15), que nous avions déjà eu l'occasion d'utiliser. Après coloration à la fuchsine acide, les coupes sont passées dans une solution de bleu soluble d'aniline, d'orange G. et d'acide phosphomolybdique, puis déshydratées et montées au baume. Cette méthode est excellente pour différencier les tissus : le tissu conjonctif est d'un bleu foncé très net : les noyaux sont rouges ainsi que les fibres cellules du tissu musculaire lisse, la fibrine, et les fibrilles de la névroglie. Les préparations que nous avons obtenues avec la méthode de Mallory, nous donnèrent les résultats suivants (v. figure 2 de la planche en couleur). Le tissu conjonctif entourant les alvéoles était coloré en bleu foncé : les noyaux que nous avons déjà décrits étaient d'une teinte rouge clair et leur nucléole rouge foncé : quant à la substance interstitielle, interposée aux noyaux, elle apparaissait très nettement composée de fibrilles très grêles, colorées en rouge. D'après les résultats obtenus par la méthode de Mallory, il s'agissait donc ici de *névroglie* et les gros noyaux sans protoplasma, souvent disposés en rosace, perdus au milieu des fibrilles, confirmaient bien cette constatation. Nous avons d'ailleurs adressé quelques-unes de nos coupes au Pr Ribbert (de Bonn), qui a eu l'obligeance de nous répondre une lettre détaillée, dans laquelle il nous exprimait clairement que, d'après lui, notre tumeur devrait être classée parmi les *gliomes de la capsule surrénale*, développés probablement aux dépens d'une hétérotopie de tissu nerveux au niveau de cet organe. Il s'agit là de faits extrêmement rares puisque nous n'avons pu trouver que deux observations comparables à la nôtre, publiées dans les *Archives de Virchow* (Bd. 180, 1905 p. 117) par Küster, élève de Ribbert. Nous allons résumer brièvement les deux observations de Küster.

Observation I. — Petite fille de 14 semaines; diagnostic clinique : sarcome du foie (?). A l'autopsie, le foie est très volumineux et rempli de noyaux blanchâtres métastatiques. La capsule surrénale gauche renferme aussi un noyau néoplasique blanchâtre du volume d'une noix; à droite, le rein est surmonté d'une tumeur du volume d'une montre

de poche, de couleur blanc-rosée, cette tumeur était développée aux dépens de la capsule surrénale droite, car à l'examen histologique on trouva à la périphérie de cette tumeur quelques débris du parenchyme de la capsule surrénale. Il s'agissait ici d'une tumeur primitive de la capsule surrénale droite, avec noyaux métastatiques dans le foie et la capsule surrénale du côté opposé. L'examen histologique montra que la tumeur primitive, comme les métastases, était formée par des noyaux arrondis, volumineux, non entourés de protoplasma, souvent disposés en amas ou en rosace et entourés par une substance interstitielle finement fibrillaire, visible avec l'objectif à immersion. La tumeur était infiltrée d'hémorragies interstitielles très abondantes. Les figures qui accompagnent le travail de Küster permettent d'identifier cette tumeur surrénale avec la nôtre.

Obs. II. — A l'autopsie d'un homme adulte mort de septicémie, on trouva par hasard une tumeur du volume du poing, développée dans la capsule surrénale dont on retrouva des débris à l'examen histologique des parties périphériques de la tumeur. La structure du néoplasme était, dans ce cas, analogue à celle de la tumeur précédemment décrite; dans une substance interstitielle finement fibrillaire, on trouvait disséminés des noyaux arrondis, volumineux, riches en chromatine et absolument dépourvus de protoplasma environnant. En plusieurs points, on retrouvait, comme dans le cas précédent, très nettement la disposition concentrique des noyaux, dessinant des figures en rosace. La tumeur était en outre infiltrée d'hémorragies intestitielles très abondantes.

En comparant notre observation à celles publiées par Küster, nous sommes amenés à conclure que la structure de ces trois tumeurs est tout à fait comparable et qu'il s'agit bien dans tous ces cas de *gliomes de la capsule surrénale*. Dans notre observation, nous n'avons pas pu retrouver de tissu surrénal à la périphérie du néoplasme; mais les connexions anatomiques de la tumeur et son siège permettent bien, croyons-nous, de conclure que primitivement la tumeur était née dans la glande surrénale. Il est difficile d'expliquer la présence de tissu névroglique au niveau d'une glande surrénale : nous sommes forcés d'admettre une inclusion embryonnaire du tissu nerveux dans la capsule surrénale, car normalement il n'entre pas de névroglie dans la structure de la zone médullaire de la glande.

Dans une réponse au travail de Küster, Wiesel (*Virchow's*

Archiv., Bd. 180, 1905, p. 553) n'admet pas l'interprétation de cet auteur : il croit que les cellules du néoplasme correspondent non pas à de la névroglie, mais aux *cellules formatrices du sympathique* (Bildungszellen des Sympathicus). D'après Wiesel qui a étudié l'embryologie de la capsule surrénale chez l'homme et les animaux, on trouverait dans la substance médullaire de la capsule surrénale en voie de formation un tissu formé de noyaux volumineux riches en chromatine, absolument dépourvus de protoplasma, parfois disposés en rosace; ce tissu proviendrait de la pénétration du sympathique dans la glande surrénale. Il conclut de l'analogie morphologique que présentent les cellules formatrices du sympathique et celles des néoplasmes décrits par Küster, que ces derniers doivent être considérés non comme des gliomes, mais comme des tumeurs nées des cellules formatrices du sympathique.

Les arguments de Wiesel ne sont pas absolument convaincants. En effet, il manque dans notre tumeur, comme dans celles de Küster, les fibres nerveuses et les cellules ganglionnaires que l'on a toujours trouvées jusqu'ici dans les *tumeurs primitives du sympathique abdominal*. Ces néoplasmes, très rares aussi, ont fait l'objet d'un article récent de Ohse dans les *Beiträge zur klinischen Chirurgie* (1906, Bd. 50, p. 667).

Ces tumeurs, rétropéritonéales, développées dans la partie supérieure de la cavité abdominale, peuvent ressembler de très près aux néoplasmes primitifs du rein et de la capsule surrénale; dans un cas opéré par Madelung, chez un enfant de 5 ans, la tumeur fut prise cliniquement pour un embryome du rein : pendant l'opération très laborieuse, on fut amené à lier de gros vaisseaux au voisinage du rachis et la mort survint rapidement après. La tumeur du volume d'une tête d'enfant bosselée et bien encapsulée ressemblait beaucoup, d'après la description de Ohse, à celle que nous avons observée; mais l'examen histologique différencie complètement ce néoplasme du nôtre et de ceux de Küster : en effet on y trouva de nombreuses cellules ganglionnaires sympathiques avec des prolongements multiples,

(Lapointe et Lecène)

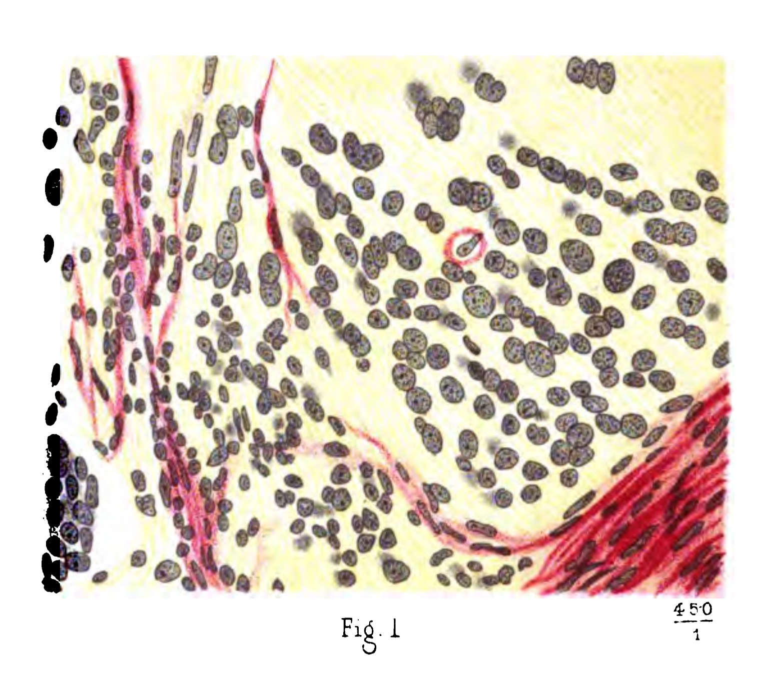
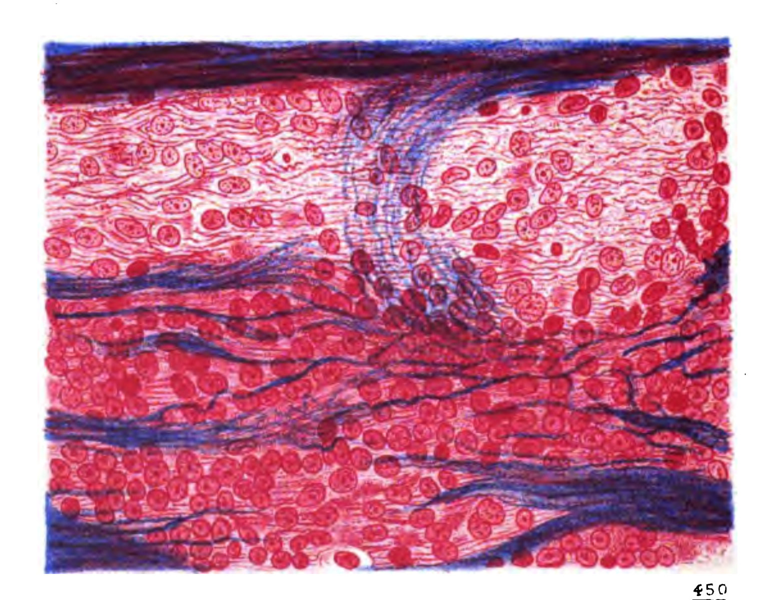


Fig. 1

$\frac{450}{1}$



$\frac{450}{1}$

Fig. 2.

perdues dans un stroma formé de fibres nerveuses amyéliniques. Dans les autres faits analogues publiés par Beneke, Glockner, Schmidt, Brüchanow, on trouva toujours également des cellules sympathiques et des fibres nerveuses. Ces caractères nous paraissent suffisants pour différencier ces tumeurs de la nôtre et de celles décrites par Küster. L'interprétation de Wiesel ne nous paraît donc pas meilleure que celle de Ribbert, et nous persistons à croire qu'il s'agissait bien dans notre cas d'un « gliome » de la capsule surrénale.

En résumé, nous rapportons ici le troisième fait connu actuellement de gliome de la capsule surrénale. C'est une variété extrêmement rare de tumeurs de cet organe dont les épithéliomes et les sarcomes ne sont déjà pas fréquents (Hartmann et Lecène, Les tumeurs primitives de la capsule surrénale, Travaux de chirurgie anatomo-clinique, 1904, 2e série). Ces gliomes de la capsule surrénale sont des tumeurs malignes, donnant des métastases ganglionnaires et viscérales, comme le prouvent nos observations. De plus ces gliomes se rencontrent surtout chez les sujets très jeunes et c'est un point qui les rapproche des *gliomes de la rétine* que l'on n'observe pour ainsi dire que chez les tout jeunes enfants et qui parfois même existent déjà au moment de la naissance. Nous n'insisterons pas sur l'histoire clinique de ces tumeurs, encore si mal connues ; elles ressemblent d'ailleurs tout à fait comme évolution aux néoplasmes malins du rein ou de la capsule surrénale et leur intérêt reste provisoirement purement anatomique.

EXPLICATION DE LA PLANCHE III

Fig. 1. — Coupe de la tumeur colorée au van Gieson.

Avec cette méthode de coloration, on distingue bien le tissu conjonctif (en rouge vif); mais la substance interstitielle, interposée entre les gros noyaux arrondis de la tumeur est mal différenciée et colorée en jaune clair. — En bas et à gauche, on aperçoit une agglomération de gros noyaux, sans protoplasma.

Fig. 2. — Coupe de la tumeur colorée au Mallory.

Ici le tissu conjonctif est bleu foncé ; les noyaux sont rouges et la substance interstitielle montre bien sa structure fibrillaire ; les fibrilles sont colorées en rouge et tranchent sur les fibrilles conjonctives colorées en bleu foncé.

V

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'APOPLEXIE BILIAIRE

PAR MM.

P. CARNOT et **P. HARVIER**

Agrégé, médecin des hôpitaux. Interne des hôpitaux.

(Planche IV)

Nous avons eu l'occasion d'étudier, chez deux malades atteintes d'ictère chronique par rétention, des lésions histologiques assez spéciales du foie, déjà décrites sous le nom d' « apoplexie biliaire ». Ces lésions, depuis longtemps connues, ont été expliquées par les auteurs au moyen d'hypothèses variées, dont aucune ne paraît à l'abri de la critique. Les lésions elles-mêmes nous ont paru beaucoup plus complexes que ne le feraient supposer les descriptions des auteurs et peut-être est-ce là la raison de leur divergence.

En effet, à côté d'altérations massives, en foyer, d'apoplexie biliaire, existent des lésions élémentaires, plus discrètes, qui les expliquent peut-être. Ce sont, parfois des lésions diffuses de dégénérescence cellulaire pure, parfois des lésions de dégénérescence avec surcharge pigmentaire intracellulaire, parfois enfin des lésions de dégénérescence associées à une inondation pigmentaire intercellulaire. La genèse et la filiation de ces lésions doivent être établies, ainsi que leurs rapports avec l'apoplexie biliaire proprement dite.

C'est *von Wittich* [1] qui signala le premier en 1875 cette

1. Voir Wittich, *Centralblatt für allgem. Path.*, 1875.

altération du foie, à laquelle il donna le nom d' « apoplexie biliaire ». *Charcot et Gombault* [1] réalisèrent expérimentalement ces lésions chez le cobaye après ligature du cholédoque et en donnèrent la description suivante : « On rencontre à la surface du foie et aussi dans sa profondeur de petites taches jaunes, légèrement déprimées et de consistance ferme.... Lorsqu'on examine les parties centrales de cette tache à un fort grossissement, on n'y trouve plus aucune cellule hépatique. Le tissu est uniquement formé par des *fibres sans structure nette*, dessinant un réseau qui rappelle par sa disposition celui des capillaires sanguins et dont les mailles sont remplies par une matière jaune, amorphe, résistant à peu près à l'action de tous les réactifs colorants. »

Chambard [2], répétant les expériences des auteurs précédents, décrivit au niveau du foie des taches de *suffusion biliaire*, jaune verdâtre, irrégulières, à bords découpés en jeu de patience, constituées par un réticulum représentant la zone cuticulaire des cellules hépatiques. *Foa et Salvioli* [3] signalèrent sous le nom d' « aires de destruction » des altérations identiques, mais le réticulum était, d'après eux, formé par les vaisseaux sanguins. *Gouget* [4], dans sa thèse, après avoir passé en revue les diverses opinions des auteurs, décrivit au niveau de ces taches un réseau dont les mailles sont formées par les cellules hépatiques et les travées par les vaisseaux. La constitution anatomique des foyers d'apoplexie biliaire n'est donc pas décrite d'une façon univoque par tous les auteurs.

Les explications, fournies par eux pour expliquer leur production, sont plus variées encore :

Tandis que Charcot et Gombault attribuent ces foyers à la rupture d'un canalicule biliaire, Chambard en fait des foyers de nécrose secondaires à des altérations artérielles, (infiltration colloïde de la tunique moyenne avec prolifération de l'endothélium, d'où résulte une diminution de l'ap-

1. Charcot et Gombault, *Archives de Physiologie*, 1876, p. 282.
2. Chambard, *Archives de Physiologie*, 1877.
3. Foa et Salvioli, *Arch. per Sc. med.*, 1878.
4. Gouget, Th. Paris, 1894-1895.

port sanguin); Foa et Salvioli les rattachent à la compression des cellules hépatiques par les canaux biliaires dilatés et à leur imbibition par la bile.

D'autres, *Ruppert, Steinhaus,* admettant une théorie mixte, rapportent cette altération à l'imbibition biliaire de cellules mal nourries.

Enfin, tout récemment, *M. Géraudel* [1] a signalé à nouveau ces foyers d'apoplexie biliaire qu'il interprète comme une lésion cadavérique : cette hypothèse, sur laquelle nous ne reviendrons pas, nous paraît tout à fait inadmissible, étant données les formations anatomiques, parfois anciennes, qui se développent au pourtour de la lésion, notamment la sclérose qui enkyste souvent ces foyers et qui permet de faire remonter leur origine à une époque déjà éloignée.

Ces lésions ont d'ailleurs été décrites, non seulement dans les autopsies de rétention biliaire, mais aussi dans des pièces expérimentales : Charcot et Gombault ont signalé leur production chez le cobaye quelques jours après la ligature aseptique du cholédoque; la plupart des auteurs (et nous-mêmes) ont reproduit très facilement cette lésion.

*
* *

Nous donnerons, à propos des deux cas que nous avons étudiés, une description anatomique, aussi exacte que possible, de ces foyers d'apoplexie biliaire. Il s'agissait de deux malades présentant un ictère chronique de cause différente.

La première était une femme de 43 ans, atteinte de cirrhose hypertrophique alcoolique, entrée à l'hôpital pour une ascite avec foie gros, lisse et dur, et un ictère intense avec décoloration des selles.

A l'autopsie, on trouva un foie augmenté de volume, pesant 2645 gr., granuleux, de coloration vert brun, scléreux et adhérent au diaphragme, De plus, les voies biliaires étaient englobées et comprimées par des adhérences fibreuses anciennes : d'où l'ictère par rétention présenté pendant la vie.

La seconde malade, atteinte de cancer de l'ampoule de Water [2],

1. Géraudel, *Journal de Physiol. et de Pathol. générale,* janvier 1906.
2. P. Carnot et Harvier, Cancer wirsungien de l'amp. de Water. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1906.

présentait, depuis deux mois, un ictère chronique avec décoloration absolue des matières fécales. Le foie était gros, lisse, non induré, et s'accompagnait d'une dilatation énorme de la vésicule biliaire.

L'autopsie montra l'existence d'un cancer développé aux dépens de la paroi inférieure du canal de Wirsung et comprimant l'extrémité tout inférieure du canal cholédoque. Le foie était hypertrophié (1 850 gr.), légèrement scléreux, la vésicule biliaire dilatée et piriforme.

Ces deux foies présentaient des foyers d'apoplexie biliaire :

L'examen macroscopique montre, à la surface du foie, l'existence de taches d'un volume très réduit, ne dépassant pas généralement les dimensions d'une tête d'épingle, de consistance plutôt ferme, et tranchant par leur couleur jaune d'or sur le reste du parenchyme jaune verdâtre. A la coupe du foie, ces taches apparaissent avec autant de netteté, irrégulièrement disséminées, ordinairement peu nombreuses, de forme arrondie ou ovale.

A l'examen microscopique, les foyers sont nettement visibles sur des coupes déparaffinées et montées dans la glycérine sans coloration préalable : leur couleur jaune d'or permet de les distinguer facilement du reste du parenchyme. Ils présentent une forme nettement arrondie ou ovalaire, et siègent, le plus souvent, au centre d'un lobule, dont ils occupent à peu près le tiers de la surface. A un faible grossissement, ils apparaissent formés par un réticulum serré au centre, circonscrivant des mailles étroites, plus fin et plus délicat à la périphérie, où il se résout en filaments assez ténus, limitant entre eux des mailles beaucoup plus larges. A un fort grossissement, la trame du réticulum se montre constituée par la juxtaposition de pigments biliaires sous forme de grains jaunes inégaux extrêmement serrés ; ces grains sont nettement visibles, parce que moins tassés, à la périphérie du foyer où ils constituent de très fins filaments s'insinuant entre les cellules hépatiques adjacentes; dans les mailles centrales circonscrites par le réticulum, on aperçoit des noyaux isolés de cellules hépatiques dont le protoplasma a complètement disparu, ou parfois est très réduit et infiltré de pigments.

Mais à côté de ces foyers typiques d'apoplexie biliaire, existent diverses autres lésions, plus élémentaires, qui permettent d'en expliquer la genèse. Ces lésions peuvent être ramenées à trois types :

1) Des foyers de *dégénérescence cellulaire pure*, c'est-à-dire sans infiltration de pigments biliaires;

2) Des foyers d'infiltration pigmentaire *intra-cellulaire*.

3) Des foyers d'infiltration pigmentaire *inter-cellulaire;*

1°) *Foyers de dégénérescence cellulaire pure.*

Ils se localisent généralement sur un groupe de cellules qui ne paraissent pas anatomiquement bien définies et qui siègent, soit à la périphérie d'un lobule, soit en plein lobule, soit au pourtour des taches d'apoplexie biliaire.

Les cellules présentent les altérations suivantes :

a) Certaines ont un noyau réduit de volume, mais bien coloré, un protoplasma contracté et faiblement teinté.

b) D'autres ont une partie de leur protoplasma normalement coloré, tandis que l'autre reste pâle.

c) Dans d'autres éléments, le protoplasma a subi une dégénérescence vacuolaire partielle ou totale et, dans ce dernier cas, se transforme en une grande vacuole ou en de petites vacuoles accolées.

d) Ailleurs, le noyau a disparu. Tantôt une partie du protoplasma persiste, sous forme d'un croissant coloré, à la périphérie de la cellule; tantôt le protoplasma est totalement vacuolaire. Nous n'avons pas observé de cellules en dégénérescence vitreuse, comme en ont signalé Charcot et Gombault.

2°) *Foyers d'infiltration pigmentaire intra-cellulaire.* — Comme les précédents, ils se rencontrent isolés ou au voisinage des foyers d'apoplexie. Ces lésions s'observent d'ailleurs dans tous les foies de rétention biliaire, sans foyers d'apoplexie. A côté de cellules hépatiques normales (V. Pl. IV, fig. 1, A), à protoplasma finement granuleux, à noyau bien coloré, on voit des éléments à noyau encore intact quoique légèrement réduit de volume, mais dont le protoplasma est bourré, sur une certaine étendue, de pigments biliaires isolés ou réunis en blocs de coloration verdâtre (Pl. IV, fig. 1, B), très oxydés par conséquent. Dans d'autres cellules, le noyau a subi un début de chromatolyse, et le protoplasma s'infiltre de grains, plus ou moins volumineux, de coloration noire. Puis le corps cellulaire diminue de volume et le noyau se fragmente et se colore mal (Pl, IV, fig. 1, C.). A une phase plus avancée, le noyau s'estompe; le protoplasma a perdu son aspect normal et est remplacé par des pigments biliaires réduits, jaune d'or (Pl. IV, fig. 1, D). Ailleurs la cellule devient irrégulière, le noyau s'atrophie et, autour de lui, se disposent asymétriquement des granulations pigmentaires (Pl. IV, fig. 1, E). Enfin, terme ultime de la dégénérescence, le noyau disparaît, et il ne reste, à la place de la cellule, qu'un amas de pigments dessinant une figure à mailles irrégulières (Pl. IV, fig. 1, F et G). En somme, l'infiltration pigmentaire aboutit, en dernier ressort, à la dégénérescence de la cellule et à la mise en liberté de son pigment.

3°) *Foyers d'infiltration pigmentaire inter-cellulaire.* — En certains points isolés, et principalement au voisinage immédiat des foyers d'apoplexie, on voit, *dans l'intervalle des cellules hépatiques*, un dépôt de pigments biliaires, dont l'aspect est très caractéristique. Les pigments sont, en effet, disposés de façon à figurer de véritables travées. Celles-ci sont minces, parfois arborescentes, parfois accolées : elles semblent représenter des fibres, et l'on peut se demander s'il ne s'agit pas d'une précipitation biliaire avec adhérence aux fibres conjonctives, ou, avec Charcot et Gombault, si ce réseau n'a pas la disposition des capillaires sanguins. A y regarder de plus près, on constate, à la périphérie de la lésion, uue zone où, les cellules n'ayant pas encore disparu, l'infiltra-

tion pigmentaire apparaît nettement intercellulaire. La disposition fibrillaire du pigment n'indique donc pas l'existence antérieure de fibres ou de capillaires; elle représente le moulage exact, par le pigment infiltré, des fentes intercellulaires. Mais, au centre de la lésion, les cellules noyées dans l'inondation pigmentaire dégénèrent rapidement, probablement par suite de l'absence de nutrition et d'oxygénation, conséquence de cette infiltration. Il en résulte que l'injection pigmentaire intercellulaire apparaît seule : d'où l'aspect essentiellement fibrillaire de la lésion, qu'il était difficile de comprendre sans les intermédiaires précédents.

*
* *

Quels sont les rapports de ces altérations entre elles et avec les foyers d'apoplexie biliaire?

1° *Les foyers de dégénérescence cellulaire pure* (sans infiltration pigmentaire) sont dus vraisemblablement à des lésions artérielles. Chambard avait déjà signalé une infiltration colloïde de la tunique moyenne et une prolifération de l'endothélium des artères. Nous avons pu voir, au voisinage de ces foyers, des artères aplaties, de calibre réduit et même des artères thrombosées. La dégénérescence pure serait ainsi la conséquence d'une vascularisation insuffisante.

2° Pour expliquer l'*infiltration pigmentaire intra-cellulaire*, accompagnée de lésions de dégénérescence, deux hypothèses sont possibles :

Ou bien la dégénérescence de la cellule précède l'infiltration par la bile, ou bien l'infiltration pigmentaire est primitive, et la dégénérescence secondaire.

La première hypothèse a été soutenue par Steinhaus, qui montra, par l'expérience suivante, l'action toxique exercée par la bile, sur le noyau de la cellule hépatique : mettant des fragments frais de foie de cobaye dans la bile de cet animal, il vit, au bout de six heures, le noyau devenir incolorable.

Nous avons repris, en la modifiant, cette expérience : sur un cobaye dont le foie est mis à nu, après avoir recueilli aseptiquement la bile contenue dans la vésicule, nous pratiquons : d'une part, sur le bord antérieur du lobe gauche,

une incision au bistouri; d'autre part, sur le bord antérieur du lobe droit, une résection cunéiforme, puis nous badigeonnons les deux lèvres de la plaie avec du chloroforme, dans le but d'altérer le protoplasma des cellules.

Au bout de 2 heures, nous sacrifions l'animal et nous mettons à l'étuve à 37°: d'une part, un morceau de foie prélevé au niveau de l'incision du lobe gauche dans un tube contenant la bile de l'animal, et parallèlement un morceau de même volume dans du sérum physiologique; d'autre part, un morceau de foie prélevé au niveau de la résection cunéiforme du lobe droit dans un autre tube contenant de la bile.

Après six heures de séjour à l'étuve, nous fixons ces fragments dans le liquide de Bouin.

Contrairement aux résultats obtenus par Steinhaus, le fragment du lobe gauche mis dans la bile possède des noyaux aussi bien colorés que ceux des fragments mis dans le sérum; d'autre part, les cellules hépatiques du fragment du lobe droit ne présentent, malgré l'altération du protoplasma, aucune infiltration biliaire.

On peut conclure, de ces expériences, qu'une cellule dégénérée ne fixe pas les pigments biliaires; il est donc vraisemblable d'admettre que la dégénérescence est consécutive à l'infiltration biliaire ou qu'elle en est contemporaine.

Reste à expliquer comment une cellule, dans un foie de rétention biliaire, s'infiltre de pigments. La raison de ce phénomène est difficile à déterminer : peut-être l'infiltration est-elle la résultante directe de la rétention biliaire, par défaut d'excrétion du produit de sécrétion cellulaire. Quoi qu'il en soit, l'infiltration intra-cellulaire aboutit rapidement à la nécrose de la cellule, fait que nous avons pu suivre sur nos préparations et que notre figure représente bien (Pl. IV, fig. A à G).

3° *L'infiltration pigmentaire inter-cellulaire* est trop intense pour qu'on puisse l'attribuer à la simple mise en liberté du pigment, relativement peu abondant, contenu dans les cellules hépatiques en histolyse. Elle est due vraisemblablement, comme Charcot et Gombault l'avaient pensé, à une

rupture d'un canalicule par excès de pression dans les voies biliaires. En effet, après ligature du chodéloque, la pression, normalement très faible, s'élève jusqu'à dépasser notablement la pression du sang dans la veine porte (Hédon). De plus, la même lésion a été reproduite expérimentalement après injection d'eau dans les voies biliaires, probablement par surpression et éclatement canaliculaire. Il s'agit donc, dans ce cas, d'une inondation biliaire, d'une véritable *apoplexie,* comprimant les cellules, les soustrayant à l'action nutritive des plasmas interstitiels et du sang, et déterminant ainsi secondairement leur nécrose. On ne saurait mieux comparer ce processus qu'à celui d'un infarctus consécutif à une rupture vasculaire avec inondation hématique. On sait en effet qu'en pareil cas le sang s'infiltre assez loin dans les mailles intercellulaires, et que cette infiltration est secondairement suivie de nécrose du territoire ainsi inondé. On admet que les cellules disparaissent par suite de l'obstacle apporté, par l'épanchement intercellulaire, à leur nutrition et à leur respiration. Peut-être aussi, la toxicité même des pigments biliaires joue-t-elle un rôle dans cette nécrose secondaire.

Qu'il s'agisse d'une infiltration intra-cellulaire ou intercellulaire, on voit que cette infiltration aboutit secondairement à la nécrose.

Malgré la diversité des processus, il n'en est pas moins vrai que la rétention biliaire est la cause commune des trois types de lésions que nous venons de décrire. Cette communauté d'origine explique l'intrication des processus et permet quelque hésitation sur leur mécanisme intime. Si les foyers, macroscopiquement visibles, d'apoplexie biliaire paraissent, dans la majorité des cas, ressortir au troisième mécanisme (rupture canaliculaire), on doit cependant remarquer que les deux autres lésions (de dégénérescence pure et d'infiltration pigmentaire intra-cellulaire avec dégénérescence secondaire) se trouvent juxtaposées à la première, ainsi que le démontre la planche que nous avons fait reproduire. Dans cette planche, le foyer central d'apoplexie biliaire, qui

n'est plus constitué que par des tractus fibrillaires de couleur jaune d'or et dans lequel la trame cellulaire a disparu, est flanqué, en bas d'un foyer de nécrose cellulaire sans surcharge pigmentaire, et en haut d'un foyer d'infiltration pigmentaire intra-cellulaire qui n'a abouti que partiellement à la nécrose. La contiguïté des trois processus en prouve l'unité d'origine, qui, en l'espèce, ne peut être que la rétention biliaire.

EXPLICATION DE LA PLANCHE IV

Fig. 1. — Cette figure représente la série des altérations cytologiques observées au niveau d'un foyer d'infiltration pigmentaire intra-cellulaire.

A. Cellule hépatique normale.

B. Cellule hépatique dont le protoplasma est surchargé sur une certaine étendue de pigment vert par oxydation intra-cellulaire.

C. Deux cellules hépatiques plus altérées : noyau fragmenté, protoplasma bourré de pigment noir.

D. Cellule avec noyau en chromatolyse et protoplasma complètement infiltré de pigment réduit jaune d'or.

E. La même, à une phase plus avancée : cellule déformée, noyau en voie d'atrophie autour duquel les pigments biliaires sont irrégulièrement disséminés.

F. G. Nécrose complète de la cellule qui est représentée par un amas de pigment jaune dessinant une figure à mailles irrégulières, et dont le noyau a disparu.

Fig. 2. — Ce point a été choisi pour montrer les trois types de lésions élémentaires qui accompagnent l'apoplexie biliaire.

Au centre : foyer d'infiltration inter-cellulaire, formé d'un réticulum constitué par des pigments biliaires, dans les mailles duquel on voit des cellules hépatiques dégénérées.

A droite et en haut du précédent, foyer d'infiltration pigmentaire intra-cellulaire.

A gauche et en bas, foyer de dégénérescence cellulaire pure, sans infiltration de pigment.

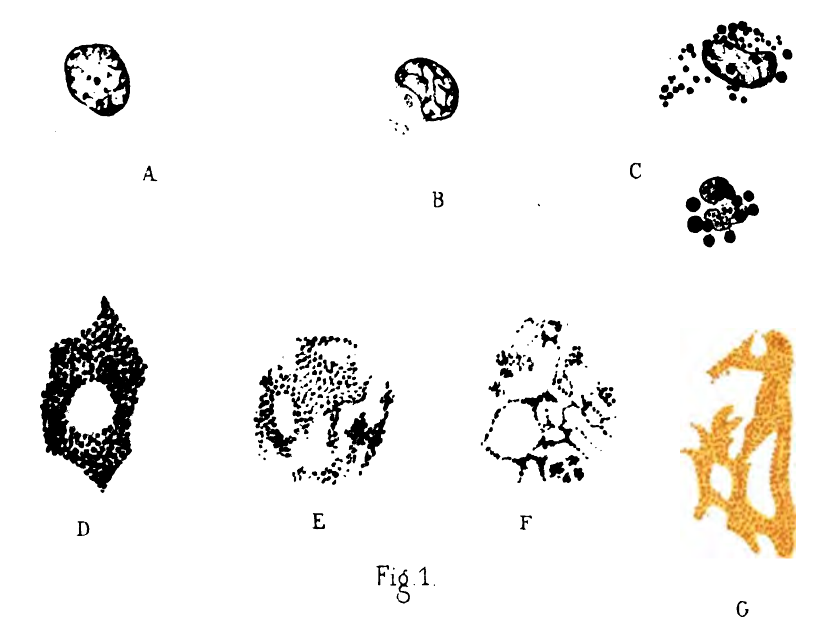


Fig. 1.

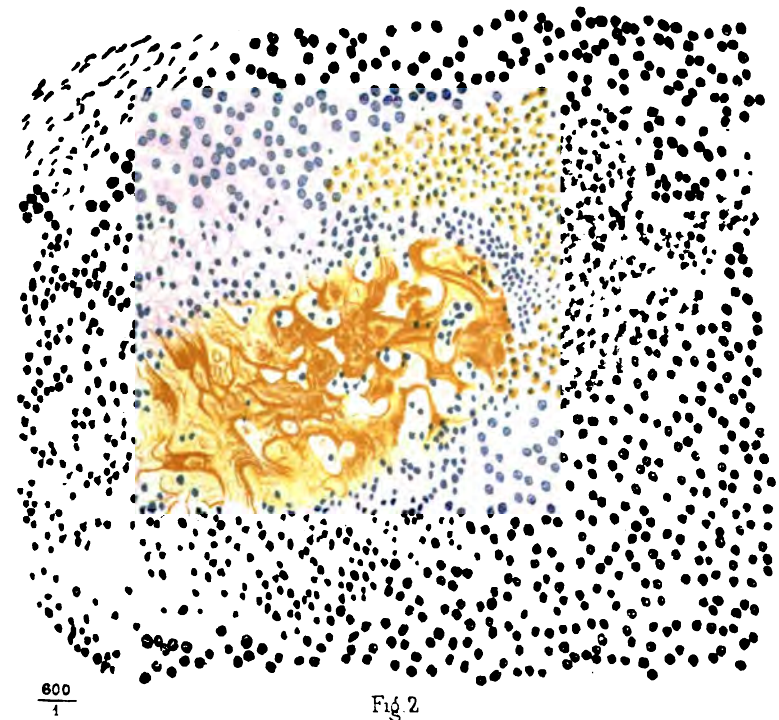


Fig. 2

R. Coquelin, del. Masson & Cie, éditeurs V. Roussel lith.

VI

ANKYLOSTOMIASE MALIGNE

INFECTION POLYMICROBIENNE ET PHLÉBITES MULTIPLES[1]

PAR

M. SABRAZÈS

Professeur agrégé, médecin titulaire des hôpitaux de Bordeaux

---

L'ankylostomiase, limitée en Europe aux milieux miniers, aux briqueteries et aux chantiers de percement de tunnels, est beaucoup plus répandue dans les autres parties du monde et sévit particulièrement sous les tropiques. L'étude de sa distribution géographique exigerait une longue nomenclature; l'Inde, l'Amérique du Sud, l'Australie lui paient un large tribut; mais la terre classique de l'ankylostomiase est l'Égypte. C'est an Caire que Griesinger reconnut, en 1852, qu'il existait, entre ce qu'on appelait la chlorose égyptienne et la présence dans l'intestin de l'ankylostome duodénal — découvert en 1838 par Dubini (de Milan) — une relation de cause à effet. En Égypte, à l'autopsie de presque tous les sujets, on trouve des ankylostomes. Dans l'Inde, 75 p. 100 des indigènes hébergent le parasite. Or tous ces sujets ne présentent pas des phénomènes morbides appréciables; chez un grand nombre, l'ankylostomiase est absolument latente, soit que le nombre des vers contenus dans l'intestin reste peu élevé, soit que l'organisme se maintienne suffisamment résistant pour empêcher la maladie de se révéler. Chez d'autres, apparaissent divers symptômes; une anémie généralement prédominante, d'où le nom de chlorose égyptienne

1. Les pièces pathologiques et les préparations microscopiques ont été communiquées à la section de parasitologie du Congrès de médecine de Liège, 1905.

du nord-est de la côte d'Afrique, — des troubles gastro-intestinaux, des œdèmes des extrémités et de la face et, plus tard, une anasarque généralisée avec épanchements dans les cavités séreuses; on a dès lors devant soi le tableau de ce que l'on désigne dans les pays chauds sous le nom de cachexie aqueuse; c'est une forme grave de la maladie qui n'a pas encore fait l'objet de recherches cliniques, anatomo-pathologiques et bactériologiques approfondies. Le cas suivant appartient à cette modalité de la maladie.

Grâce à l'extrême obligeance de notre collègue des hôpitaux, M. le professeur agrégé Rondot, nous avons pu faire une étude complète d'un cas mortel d'ankylostomiase.

Le malade, L..., âgé de 44 ans, placé à la salle 13 (lit 12) de l'hôpital Saint-André, était marin et comme tel avait voyagé depuis son adolescence sur la plupart des lignes de navigation, particulièrement sur celles de l'Amérique du Sud; il n'avait exercé aucun autre métier et n'avait jamais travaillé dans les mines. Il partit de Bordeaux, en juillet 1901, à destination de Terre-Neuve. Il était à bord d'un petit voilier chargé de sel, avec trois autres matelots qui suffisaient à peine à la tâche. Ce bateau présentait de nombreuses avaries; on le considérait comme devant être mis hors d'usage à l'arrivée; il faisait eau de toutes parts et les hommes, obligés de manœuvrer constamment la pompe, vivaient littéralement dans l'eau, n'ayant pas même le temps de changer de vêtements. Leurs aliments consistaient en poisson, viande salée, haricots. On ne leur ménageait pas l'alcool et le tabac à chiquer. Ils avaient de l'eau potable à discrétion, renouvelée aux escales, contenue dans des barriques étanches *ad hoc*, munies d'un siphon. Après un chargement de morue à Terre-Neuve — où l'alimentation plus substantielle se composait de soupes grasses, viandes fraîches, pommes de terre — le retour s'est effectué dans les mêmes conditions de surmenage physique qu'à l'aller. Au moment où il débarquait à Bordeaux (novembre 1901), cet homme, fatigué depuis son départ, se trouvait sans appétit et sans forces, essoufflé au moindre effort, profondément émacié. Il prétendait avoir perdu la moitié de son poids. Ses jambes étaient endolories et œdémateuses. Il dut s'aliter et, bientôt après, se faire transporter à l'hôpital. Lors de son entrée, on était surtout frappé par la pâleur cireuse des traits, par la décoloration des muqueuses, la bouffissure des paupières inférieures, l'état saburral et le tremblement de la langue, la température subfébrile (ascension le soir à 38°, rémission matinale à 37°,1-37°,5. On ne remarquait ni purpura ni éruption quelconque. Un œdème blanc, douloureux, infiltrait les membres inférieurs, remontait jusqu'à la paroi abdominale et intéressait le scro-

tum; la douleur, localisée aux parties molles, épargnait les articulations et les os; elle était surtout marquée à la face postérieure des creux poplités et des jambes, s'accusait à la pression ainsi qu'à l'occasion des mouvements, et gênait considérablement la station debout et la marche. L'intensité de l'œdème rendait impossible la palpation des cordons veineux.

Cet homme dyspnéique, avec angoisse cardiaque dès qu'il faisait un effort quelconque, plongé dans un état d'asthénie grave, était en imminence de syncope. Il n'avait pas de convulsions.

Il ne s'alimentait presque pas, se plaignant d'une sensation constante d'empâtement buccal, n'acceptant qu'un peu de blanc de poulet et des quartiers d'orange. Le pouls petit, égal, régulier, de faible tension, battait 96 fois à la minute.

Un examen minutieux, pratiqué le 8 décembre 1901, révélait, du côté du cœur, les symptômes suivants : douleur rétro-sternale, au-dessus du creux épigastrique, s'accentuant pendant la dyspnée d'effort; augmentation de la matité cardiaque (battements de la pointe dans le cinquième espace, à un centimètre en dehors du mamelon); pas de frémissement cataire; souffle apexien, systolique, aspiratif, s'atténuant dans l'apnée volontaire et en position assise, ne supprimant pas le premier bruit; mêmes constatations à la base de l'appendice xiphoïde; double souffle systolique et diastolique aux foyers d'auscultation aortique et pulmonaire, surajouté aux bruits normaux qui persistaient. Pas de battements perceptibles de l'aorte dans le creux sus-sternal, A chaque pulsation du cœur, le malade accusait une sensation de bourdonnement d'oreille. Souffle continu avec renforcement systolique et diastolique à l'auscultation stéthoscopique des gros vaisseaux du cou. La veine jugulaire externe gauche avait le calibre d'un gros crayon dans tout son parcours cervical; elle était transformée en un cordon plein, ne s'effaçant nullement à la compression: elle était anastomosée avec une veinule également indurée et noueuse, oblitérée, provenant de la partie antéro-interne du cou. Ces vaisseaux thrombosés, indolores, avaient été le siège de douleurs vives quelques jours auparavant. On ne trouvait de ganglions appréciables ni dans les aisselles, ni dans les régions cervicales et sus-claviculaires.

La respiration assez calme au repos (24 mouvements à la minute) s'accélérait quand le malade remuait, se déplaçait dans son lit, au point qu'il en résultait de véritables accès d'étouffement.

Toux sèche sans hémoptysies, sans autres modifications broncho-pulmonaires que de la congestion aux deux bases. Du côté de l'appareil digestif, les troubles fonctionnels — inappétence, empâtement buccal — loin de céder devinrent de plus en plus marqués, sans s'accompagner de nausées ou de vomissements. Bonne dentition. Pas d'hémorragies gingivales. Les limites de l'estomac s'étendaient, à gauche, du cinquième espace jusqu'à six centimètres au-dessus de l'ombilic. On

ne trouvait, à la palpation de l'aire gastrique, ni point douloureux ni néoplasme. Le foie ne dépassait pas le rebord costal. La rate se dérobait complètement aux procédés d'investigation. L'examen du paquet intestinal était rendu difficile par la contraction des muscles de la paroi.

On ne trouvait pas de zone particulièrement endolorie mais l'abdomen était sensible lorsqu'on exerçait une pression dans toute la région de l'hypocondre droit.

Les selles étaient quotidiennes, généralement pâteuses, nauséabondes, d'un brun foncé, avec quelques courts cylindres fécaux ; parfois elles étaient diarrhéiques, noires comme du cirage, gluantes.

Pas de ténesme. Pas de prurit anal. L'exploration de l'anus et de l'ampoule rectale ne dénotait ni oxyures, ni hémorrhoïdes ; léger épaississement au niveau de quelques plis radiés.

Les urines étaient émises sans difficulté. La quantité de 24 heures fut de 1[lit],700, le 28 novembre 1901.

oici les résultats de l'analyse :

Aspect transparent ; sédiment très faible ; densité à 15°, 1014 ; réaction acide ; couleur jaune.

	Par litre. gr.	Par 24 heures. gr.
Urée	14,80	24,76
Acide phosphorique en P^2O^5	1,02	1,73
Chlorures en NaCl	4,20	7,14
Albumine	Traces légères.	
Urobiline	Néant.	
Pigments biliaires	Néant.	
Glucose	Néant.	

Indican. Quantité au dessus de la normale.

Δ de l'urine = — 0,73.

Cet homme, très déprimé, répondait péniblement mais avec lucidité aux questions qu'on lui posait. Il était somnolent. La nuit son sommeil était entrecoupé de rêves professionnels et d'un délire tranquille. Au réveil il ne reste aucun souvenir de ces rêves. Musculature très affaiblie mais sans phénomènes paralytiques. Sensibilité cutanée intacte sous tous les modes. Les pupilles égales réagissaient à la lumière et à l'accommodation ; pas de troubles de la vision. Réflexes plantaires normaux avec flexion du gros orteil. Réflexes abdominaux et testiculaires normaux. On n'a pas pu procéder à la recherche des réflexes rotuliens à cause de l'existence d'œdèmes douloureux des membres inférieurs.

En raison de la pâleur extrême de la peau et des muqueuses, l'examen du sang s'imposait ; en voici les résultats :

Hémoglobine	14 p. 100 (Fleischl).	
N. des gl. r.	1 288 800 par mm³	Valeur globulaire 0,54
— bl.	35 340 —	Valeur globulaire 0,54

Dépôt stéréométrique des globules pour 100 de sang, 14 à 16 (appareil de Marcano).

Extrait sec, 11 grammes pour 100.

Temps de coagulation accéléré (trois minutes par notre procédé du tube d'un mm. de diamètre intérieur, à 18°,5; normalement dix minutes).

Rétraction du caillot complète ; le sérum exsudé est très pâle ; pas d'hématolyse.

Très nombreuses plaquettes sanguines.

Les globules rouges ne sont pas hématolysés d'emblée par l'urine du porteur. Les globules rouges sont inégaux, quelques-uns de plus petit, d'autres de plus grand diamètre que normalement. Nombreux polychromatiques à contenu strié, à contours irréguliers. Nombreux poikilocytes. Quelques hématies à granulations basophiles.

Présence d'un assez grand nombre de globules rouges nucléés, quelques-uns avec granulations basophiles du protoplasma : ce sont des normoblastes. Pas de mégaloblastes. Quelques normoblastes à noyau fragmenté (3 à 4 segments). Les globules rouges, dans la cellule à rigole, ne forment pas de piles régulières ; ces piles sont très courtes, non anastomosées.

Pourcentage des leucocytes.	P. 100.	Par mm³.
Polynucléés *n*.	85	30 039
Lymphocytes.	12	4 240
Gr. mononucl	0,67	233
Éosinophiles	1	353
Myélocytes *n*.	0,33	116
Formes dites de transition.	0,33	116

L'oligochromémie très marquée, avec une valeur globulaire de 0,54, la leucocytose élevée, l'absence de mégaloblastes ne cadraient par avec l'idée d'anémie pernicieuse progressive dite essentielle et devait faire envisager l'hypothèse soit d'une anémie symptomatique d'un néoplasme, de l'estomac par exemple, soit d'une anémie liée à une helminthiase. Du côté de l'estomac, sauf l'inappétence absolue (sans dégoût plus marqué pour la viande), rien à noter : ni modification de l'aire gastrique, ni douleurs, ni vomissements, ni nausées, ni ganglions apparents. Les cordons phlébitiques pouvaient faire penser à un cancer latent. La tendance aux syncopes contre-indiquait toute tentative d'investigation sur le chimisme gastrique. L'hypothèse d'helminthiase maligne exigeait l'examen des matières fécales dont nous avons déjà indiqué l'aspect.

Une goutte de ces matières mise entre lame et lamelle sous le microscope montre un très grand nombre d'œufs, presque tous en voie de segmentation Ces œufs, blanc grisâtre, non pigmentés par l'urobiline, sont ovales et très réguliers ; les pôles sont plutôt arrondis et un peu aplatis qu'effilés. La cuticule très épaisse s'amincit légèrement aux deux pôles; elle tranche d'autant plus que le contenu est plus rétracté. Le protoplasma de ces œufs est généralement segmenté; le nombre de ces divisions oscille de deux à cinq; chacun de ces segments est sphérique, centré par un noyau plus ou moins apparent. Aucun de ces œufs ne contient d'embryon développé, reconnaissable. Voici diverses mensurations de ces œufs :

$$\frac{62\,\mu}{40\,\mu{,}3} \quad \frac{58\,\mu{,}9}{38\,\mu{,}75} \quad \frac{63\,\mu{,}55}{37\,\mu{,}2} \quad \frac{60\,\mu}{33\,\mu}$$

$$\text{exceptionnellement } \frac{44\,\mu{,}95}{38\,\mu{,}75}$$

Les dimensions moyennes, sur des préparations fraîches non écrasées sont de $\frac{58\mu}{38\mu}$ D'après les données de Leichtenstern les œufs d'ankylostome duodénal mesurent $\frac{54\mu}{40\mu}$ A ces œufs extraordinairement nombreux d'ankylostomes sont associés quelques œufs de trichocéphales. On ne trouve pas de cristaux de Charcot, dans les selles. En soumettant les matières fécales à des recherches quotidiennes, nous avons réussi, sans que le malade ait encore pris d'anthelminthique, à y trouver un petit ver mort, long de 6 à 7 millimètres, entouré d'une véritable gangue d'hématoïdine amorphe granuleuse et jaunâtre.

L'examen de la capsule buccale de ce vers, avec ses trois paires de dents disposées symétriquement de chaque côté de la ligne médiane, ne laisse aucun doute sur sa diagnose. Il ne saurait s'agir d'oxyure vermiculaire ni *a fortiori* d'anguillule intestinale. Nous étions en présence d'un ankylostome; l'extrémité postérieure du ver allait en s'effilant, ce qui indiquait une femelle. Il s'agit de l'ankylostome duodénal et non de la variété américaine de l'uncinaire dont les œufs sont plus gros et dont la capsule buccale est autrement conformée. A la même époque, nous pûmes procéder à des recherches comparatives sur d'autres helminthes, par exemple sur des oxyures mâles et femelles provenant d'un appendice iléo-cæcal récemment enlevé par M. Demons : ni les adultes, ni les œufs ne ressemblent à ce que nous avons trouvé dans les matières fécales de ce malade : les œufs sont colorés en

jaune par l'urobiline quand ils sont à l'état libre ; leur coque chitineuse se rompt facilement sous la pression de la lamelle ; ces œufs sont plus effilés aux deux pôles et l'un d'eux l'est un peu plus que l'autre ; nous mesurons plusieurs de ces œufs issus par rupture d'une femelle adulte et nous trouvons en moyenne $\frac{58\ \mu,\ 9}{29\ \mu,\ 45}$. Les œufs d'anguillules sont beaucoup plus longs et plus minces, ils peuvent atteindre 200 à 240 μ de long sur 12 μ de large.

Ces constatations éliminaient l'idée d'anguillulose et d'oxyurose; du reste cet homme n'a jamais eu de prurit anal; l'exploration de l'anus et du rectum ne témoigne d'aucune lésion irritative; il n'existe pas non plus de ténesme. Il ne saurait s'agir de bothriocéphale, dont les œufs sont à opercule, et on ne peut confondre ces œufs avec ceux des lombrics dont quelques-uns perdent parfois dans les selles leur bordure dentelée. Par contre, les résultats de nos examens et de ceux de tous nos confrères compétents entraînaient le diagnostic d'ankylostomiase. Ce sont des œufs d'ankylostomes qui s'éliminent en si grand nombre par les fèces; ces œufs sont associés, dans les évacuations spontanées, à de très rares ankylostomes adultes : nous n'en avons trouvé qu'un seul en passant en revue le produit de plusieurs selles abondantes.

Le champ de l'ankylostomiase est des plus vastes; l'anémie dite des mineurs, bien des cas d'anémie tropicale sont le fait de l'accumulation dans l'intestin grêle de centaines et parfois de milliers d'ankylostomes qui se gorgent du sang de la muqueuse à laquelle ils sont fixés et qui déversent en outre, selon toutes probabilités, dans le tractus intestinal des substances toxiques jouant un rôle ainsi que la perte sanguine, dans le déterminisme de l'anémie.

Le rôle des vers intestinaux comme facteurs d'anémie ne se limite pas à l'ankylostome. On connaît de nombreux cas d'anémie du type pernicieux avec mégaloblastie sous la dépendance du bothriocéphale large.

Cet homme a voyagé dans bien des pays où l'ankylostomiase est endémique. Il a toujours vécu, à bord comme à

terre, dans des conditions d'hygiène déplorables. Il s'est infecté dans des milieux souillés par d'autres malades sans que l'on puisse dire à quand remonte l'infestation et sans qu'il soit possible de faire la part de ce qui revient, dans ce cas, à la pénétration des larves à travers la peau et à leur ingestion. L'ankylostomiase que l'extrême abondance des œufs dans les selles nous révélait maligne pouvait-elle expliquer á elle seule tout le complexus morbide dans le cas soumis à notre observation?

Nous ne le pensions pas. Les manifestations fébriles, les phlébites, la formule hématologique ne correspondaient pas à une helminthiase pure, non compliquée. Dans l'ankylostomiase le nombre des cellules éosinophiles est élevé, parfois considérablement dans le sang de la circulation générale; il peut atteindre 50 à 80 p. 100 et au-dessus. En outre de cette éosinophilie, on constate la présence des cristaux de Charcot dans les selles; or, dans notre cas, ces cristaux manquent et l'éosinophilie fait presque défaut; elle se chiffre par 1 p. 100 et par une valeur absolue de 353 par mm^3 sur 35 340 globules blancs; c'est une éosinophilie minima si on en compare les valeurs à celles du sang physiologique (100 à 150 par mm^3). Ces constatations, l'intensité de l'hyperleucocytose, l'iodophilie rendaient probable la coexistence d'une infection microbienne vraisemblablement d'origine intestinale surajoutée à l'ankylostomiase.

Nous connaissons des exemples saisissants d'éosinophilie symptomatique d'une ankylostomiase disparaissant ou rétrocédant pendant l'évolution d'une maladie infectieuse aiguë d'origine bactérienne. En voici une observation due à Leichtenstern : au cours d'une ankylostomiase on comptait 72 éosinophiles p. 100; survient une pneumonie : le sang est envahi par énormément de polynucléés neutrophiles et le nombre de cellules éosinophiles descend à 6 p. 100; puis, la pneumonie ayant guéri, les éosinophiles remontent à 54 p. 100; dès lors on réussit à débarrasser le malade de ses ankylostomes : le taux des éosinophiles baisse à 8 p. 100.

Fièvre, albuminurie, indicanurie, déterminations cardio-pulmonaires, congestion pulmonaire, délire nocturne avec

rêves professionnels et cauchemars terrifiants : tels sont les symptômes qui sont venus progressivement s'ajouter au tableau de l'anémie grave.

Bien qu'on ne doive conclure en général qu'avec les plus expresses réserves à la coexistence de plusieurs maladies chez un seul et même malade, nous étions contraints par les faits à admettre que l'ankylostomiase se doublait d'une infection microbienne.

Les indications thérapeutiques étaient formelles : administrer des anthelminthiques tels que l'extrait éthéré de fougère mâle, mais avec prudence en s'efforçant de ménager l'état du cœur, repos complet au lit en évitant les déplacements et mouvements intempestifs capables de déterminer une syncope ou de provoquer des embolies. Le degré de l'anémie, l'état de profonde misère physiologique rendaient le pronostic on ne peut plus grave. Cet homme paraissait d'ailleurs beaucoup plus vieux que ne le comportait son âge et, bien que dans son passé on ne relevât pas d'autres troubles morbides qu'une très légère atteinte de paludisme, il y a 7 ou 8 ans, bien qu'il n'eût eu antérieurement ni fièvre typhoïde, ni dysentérie, ni scarlatine, ni variole, ni rhumatismes, ni poussées grippales, ni syphilis, ni blennorrhagie, ni affection anémiante quelconque, ni phlébites, ni varices, ni ulcères, bien qu'il n'accusât qu'une insignifiante susceptibilité de l'appareil respiratoire se traduisant par quelques rhumes passagers, sans hémoptysies, il avait pendant vingt ans de sa vie mené une existence trop rude et fait un usage par trop immodéré de tabac et d'alcool pour que ses moyens de résistance ne fussent pas compromis. Il a décliné très rapidement. Sa température primitivement entre 37° et 38° oscilla pendant ses derniers jours de 39°,3 à 36°,8. Il s'est éteint dans un état de collapsus cardiaque avec œdème pulmonaire dans la nuit du 19 décembre 1901. Nous avons pratiqué l'autopsie avec le concours de M. Cazamian, interne du service, le 20 décembre dans la matinée.

Le cadavre est d'un blanc de cire. L'œdème, très marqué aux membres inférieurs, s'atténue sur l'abdomen, les organes génitaux, les

membres supérieurs. Circulation collatérale peu apparente sur les face latérales du ventre.

Le paquet intestinal apparaît très pâle ainsi que le foie.

La cavité abdominale contient un peu de sérosité.

Il existe quelques adhérences pleurales à gauche, avec hydrothorax modéré; à droite, il y a moins de liquide et on détache aussi quelques adhérences. A la surface des plèvres on ne voit pas de granulations tuberculeuses. Les poumons sont décolorés, d'un blanc grisâtre, œdémateux, la pression du doigt imprime un godet profond et persistant dans le parenchyme gorgé d'une sérosité claire qui s'échappe sur la surface de coupe en grande abondance. Le poumon gauche pèse 800 grammes (poids normal 500), le droit 760 (p. n. 600). Pas de péricardite ni d'hydropéricarde notable. Le cœur pèse 480 grammes (p. n. 275), il est surchargé de graisse, flasque, s'étale. Le myocarde a une teinte pâle de viande de veau crue; son épaisseur mesure 1 à 2 centimètres, au niveau du ventricule gauche (n. 15 millim.), 5 à 6 millim. sur la tranche du ventricule droit (n. 5 millim.). L'orifice mitral est un peu dilaté : l'anneau d'insertion valvulaire mesure $11^{cm},5$ (n. $10^{cm},2$), pas d'endocardite. Rien d'anormal à l'orifice aortique, sauf une circonférence plus grande (9 centimètres alors que normalement elle est de 7 centimètres). L'orifice tricuspidien mesure 16 centimètres (n. 12); l'orifice de l'artère pulmonaire 9 centimètres (n. $7^{cm},2$). Le cœur droit est rempli de caillots agoniques. Pas de lésions endocarditiques. Aortite chronique de la crosse avec sclérose, état gaufré de la tunique interne et petits caillots fibrineux adhérents et friables. Pas de thrombose des veines caves.

Le foie pèse 1 560 grammes (n. 1574). Le lobe droit est globuleux et considérablement plus volumineux que le gauche qui pèse 220 grammes et se trouve réduit à une languette mesurant 13 centimètres dans son grand diamètre, 5 à 6 centimètres d'épaisseur, 7 centimètres de largeur. Cette languette est creusée de dépressions, tourmentée, d'une teinte blanc grisâtre avec des îlots un peu en saillie, de couleur fauve, piqués de blanc. Ces îlots forment de larges plaques à contours géographiques. Le lobe droit, également rétracté, a même aspect, avec prédominance des territoires brunâtres tachetés de blanc; son bord est plus mousse que normalement. Le foie, très dur à la coupe, surtout au niveau du lobe droit, crie sous le scalpel; il apparaît sur la tranche plus jaune pâle qu'un foie de canard et piqueté de blanc; sur la coupe, les vaisseaux sanguins ne présentent rien de particulier. Les voies biliaires ne contiennent ni muco-pus ni parasites. La vésicule laisse couler une bile claire, jaune verdâtre, dans laquelle on ne décèle ni globules de pus ni œufs de parasites.

Les reins lobulés, scléreux, pèsent chacun 185 grammes (n. 170). La capsule, dans les points en retrait, a un aspect cicatriciel; la décortication est difficile et entraîne des lambeaux du tissu sous-jacent. Les

substances corticale et médullaire sont confondues, sans ligne de démarcation tranchée; sur la coupe, la teinte est jaune pâle, de couleur viande de veau, avec quelques stries brunes correspondant à des bases de pyramides.

Les capsules surrénales sont pâles.

La rate très petite, ferme, a conservé sa forme et son aspect; elle pèse 85 grammes (n. 200).

On examine les divers segments du gros intestin sans rien déceler de particulier. La région du cæcum et de l'appendice ne montrent aucune modification. L'intestin grêle est exploré et étalé à partir de la valvule iléo-cæcale; tout d'abord la muqueuse a un aspect villeux et présente un piqueté rouge discret; on ne réussit pas à voir là d'ankylostomes.

Plus haut, la muqueuse est parsemée de saillies rosées ou rouges. Puis, au fur et à mesure qu'on remonte, des ecchymoses miliaires apparaissent, de plus en plus nombreuses, et on commence à trouver des ankylostomes plus ou moins adhérents et décolorés.

A deux mètres au-dessus du duodénum les ankylostomes sont extraordinairement nombreux, adjacents, incomptables (certainement plus de 500); là, le revêtement muqueux est congestionné, pulpeux, uniformément d'un rouge livide; le liquide roussâtre crémeux qui baigne l'intestin contient beaucoup d'œufs et d'hématies.

A un mètre cinquante du duodénum la congestion est moindre; on trouve un ankylostome tous les cinq centimètres environ. A un mètre la muqueuse est rosée : on extrait de cette région un lombric de grande taille.

Au voisinage du duodénum et dans sa cavité même, la muqueuse est moins déviée de la normale; on ne trouve là que de très rares ankylostomes. Le pylore, l'estomac ne montrent aucune altération pathologique.

La moelle osseuse du fémur est d'un blanc jaunâtre, à peine rosée aux épiphyses.

Les muscles sont très pâles, chair de poisson.

Les nerfs sont d'apparence normale; on dissèque les paquets vasculo-nerveux des membres inférieurs. Les veines fémorales, poplitées et leurs ramifications sont thrombosées, oblitérées complètement par des caillots fibrineux organisés, faisant corps avec la paroi. Cette thrombose remonte jusqu'aux iliaques. Les veines profondes du mollet sont également oblitérées. La veine jugulaire externe gauche est transformée en un cordon plein par un coagulum fibreux faisant corps avec la paroi. Les veines profondes du cou ne sont pas thrombosées.

Les centres nerveux et leurs enveloppes sont très pâles. Pas de phlébite des sinus. Des espaces sous-arachnoïdiens et des ventricules s'échappe beaucoup de liquide céphalo-rachidien. La substance cérébrale est ferme. Les vaisseaux de l'hexagone sont souples, per-

méables, flasques. Les diverses coupes des centres nerveux ne révèlent aucune lésion en foyer.

Au moment de la nécropsie, nous avons pratiqué de nombreux ensemencements sur gélose. L'examen bactérioscopique a porté aussi sur les coupes des parties ensemencées. Voici les résultats de ces recherches.

Présence dans la jugulaire gauche thrombosée d'un streptocoque à courtes chaînes et à gros grains, associé à une bactérie répondant au type classique du *Bacterium coli*. Mêmes résultats à la mise en culture et à l'examen des veines poplitées complètement obstruées, sauf l'absence de streptocoques.

Dans le parenchyme pulmonaire : *Bacterium coli*, streptocoques, pneumocoques; dans le foie, *Bacterium coli* par la culture; très peu de microbes dans les préparations; dans le myocarde, diplocoques.

Nous avons procédé à une étude histologique aussi complète que possible.

Dans un segment de *jejunum* ne contenant qu'un petit nombre d'ankylostomes implantés sur une muqueuse rouge, sous forme de piqueté, et villeuse, on fait les constatations suivantes : Le revêtement épithélial est abrasé dans toute l'extrémité libre des glandes de Lieberkühn. Au tissu épithélial s'est substitué une bordure inflammatoire formée de mucus concret, enrobant des hématies, des cellules lymphocytoïdes, des leucocytes polynucléés *n.*, quelques éosinophiles, quelques cellules épithéliales cylindriques ou caliciformes, des amas de bactéries; il y a là de véritables foyers de culture de microbes en filaments et en bâtonnets et de microcoques. Cet exsudat est relié au chorion sousjacent par des ponts de fibrilles et de cellules conjonctives dans le feutrage desquels tranchent des capillaires sanguins béants; il pénètre entre les tubes glandulaires qu'il dissocie. Dans les couches profondes de l'exsudat inflammatoire qui se diffuse jusque dans la sous-muqueuse, le nombre des bactéries diminue; de même les microbes, très nombreux dans les parties périphériques des glandes, se raréfient dans les culs-de-sac. Autour et dans les vaisseaux de toute l'épaisseur de la paroi intestinale des leucocytes sont accumulés. On rencontre des bactéries dans les vaisseaux de la sous-muqueuse, exceptionnellement dans ceux de la couche musculaire, mais en très petit nombre. La face séreuse est tapissée de fins dépôts albumineux englobant des cellules endothéliales desquamées, des noyaux libres, des leucocytes polynucléés, des lymphocytes, de rares éosinophiles et mastzellen, des bactéries (bâtonnets, diplocoques ronds).

Dans les régions jéjunales où les ankylostomes étaient agglomérés, les lésions sont du même ordre, mais le processus inflammatoire intéresse plus profondément la sous-muqueuse. L'exsudat muco-purulent plus compact pénètre comme un coin dans des anfractuosités ulcéreuses dont le sol est formé par des follicules clos extraordinairement enflam-

més. Dans l'exsudat, parmi les divers types leucocytaires, prédominent les polynucléés neutrophiles; leur nombre varie du revêtement superficiel formé surtout par du mucus jusqu'aux territoires péri-glandulaires qui sont infiltrés de leucocytes en grand nombre; on reconnaît quelques éosinophiles, relativement peu abondants, à côté des autres éléments cellulaires. Les bactéries encloses dans l'exsudat y forment des colonies denses. Les ankylostomes et les œufs se sont détachés au cours des manipulations.

Dans une portion d'intestin grêle plus infectée encore par les ankylostomes, la muqueuse n'était plus représentée que par une fongosité molle, de couleur rouge vineux. La couche glandulaire a presque complètement disparu; elle est remplacée par une surface végétante, muco-fibrino-purulente, hérissée de saillies villeuses mesurant parfois plus d'un millimètre. A la base de ces saillies on peut trouver une lacune ovalaire, sorte de crypte contenant du mucus et des leucocytes. Dans cette région les vers étaient si nombreux qu'ils se touchaient presque. Parmi ces saillies villeuses, il en est dont l'axe est formé de fibrilles conjonctives. Ces végétations sont parsemées de bactéries et dans les cryptes qu'elles surplombent il y a de véritables nids microbiens. On trouve aussi, à la surface de la muqueuse, des zones de nécrose de coagulation avec nombreuses bactéries filamenteuses pénétrant jusqu'au tissu sous-muqueux. Les vaisseaux de la base des villosités contiennent aussi des microbes, on en voit aussi sur la face séreuse; on ne réussit pas à en colorer dans les couches musculaires.

La *veine jugulaire externe gauche* est oblitérée par un thrombus ancien : des tractus conjonctifs le relient à l'endoveine. Dans les mailles fibrineuses de ce thrombus, des hématies plus ou moins altérées sont incluses.

A côté de l'artère poplitée perméable et ne présentant aucune autre modification qu'une petite plaque d'athérome formant un léger croissant sur un segment de sa circonférence, — la *veine satellite* est oblitérée par un thrombus ancien qui fait corps avec la tunique interne auquel la relie un pédicule fibreux épais d'où rayonnent des tractus conjonctifs à disposition concentrique dans le caillot organisé. Dans les mailles du thrombus on retrouve des hématies en voie de désintégration. L'endoveine est très épaissie dans les points de fixation du caillot qui, çà et là, est décollé. Ces lésions d'endophlébite oblitérante contrastent avec l'absence de périphlébite.

Une grosse veine plus profonde du creux poplité est reliée au vaisseau précédent par un tissu conjonctif lâche. Cette veine est aussi totalement oblitérée par un thrombus organisé, relié à l'endoveine végétante par de nombreux tractus fibreux; entre ces tractus se trouvent une série de pertuis à contours géographiques, absolument vides. Le centre du caillot présente aussi quelques lacunes.

Pas de dégénérescence amyloïde des parois veineuses.

L'*aorte* présente des lésions d'endartérite chronique (épaississement fibreux, calcification de la tunique interne sur laquelle s'implantent des dépôts fibrineux).

Myocarde : la dissociation segmentaire est très marquée; la striation inégalement conservée; certaines fibres ne sont plus que des tronçons granuleux; on note une exagération du pigment normal. On ne trouve de vésicules adipeuses que dans le tissu interstitiel et dans de très rares fibres musculaires. Pas de multiplication des noyaux du sarcoplasme; pas de dégénérescence vitreuse, hyaline, amyloïde. Entre les fibres, on rencontre des exsudats grumeleux, parsemés de globules rouges, contenant quelques diplocoques encapsulés.

Moelle osseuse de la diaphyse fémorale. — Au milieu d'une mosaïque de vésicules adipeuses, on ne voit que de très rares leucocytes polynucléés neutrophiles, et quelques cellules éosinophiles ; on ne rencontre pas d'hématies nucléées. Présence de quelques bâtonnets.

Le foie est cirrhotique, et tout à fait interverti. La capsule a une épaisseur de 100 à 130 μ; des tractus fibreux la rattachent à des anneaux de sclérose périportale et périsus-hépatique sans infiltration leucocytique, reliés eux-mêmes par des travées conjonctives qui dissocient les trabécules hépatiques, et enserrent chaque cellule dans une maille. Beaucoup de ramifications portes, de capillaires intra-lobulaires et de veines sus-hépatiques sont dilatés, gorgés de sang; on n'en trouve pas de thrombosés. Au pourtour immédiat de ces vaisseaux ectasiés, les cellules hépatiques apparaissent relativement intactes, avec quelques granulations pigmentaires ne donnant pas les réactions du fer, sans indices de multiplication; mais, au fur et à mesure qu'on s'éloigne des vaisseaux, leurs altérations s'accusent : état granulo-graisseux, dégénérescence vacuolaire du protoplasma, aspect réticulé, infiltration séreuse et liquéfaction de la cellule dont il ne reste qu'un rudiment de noyau rétracté au centre d'un espace alvéolaire limité par des fibrilles conjonctives, ou étranglé par un anneau fibreux. Ces espaces, centrés par un noyau vésiculeux, contracté, exceptionnellement nucléolé, peuvent confluer. On ne voit, en aucun point, de néoformation de canalicules biliaires; dans les espaces de Kiernan, à côté des vaisseaux portes dilatés, on ne trouve qu'un à deux canalicules biliaires d'ailleurs normaux.

Les faisceaux conjonctifs profonds et les parois vasculaires d'un certain nombre de vaisseaux de la capsule donnent les réactions de la dégénérescence amyloïde, ainsi que, çà et là, quelques parois vasculaires dans le parenchyme; de même les noyaux, et certains granulations protoplasmiques de quelques cellules hépatiques. Pas de dégénérescence hyaline. Pas de mastzellen dans les préparations.

Reins. — La capsule est épaissie. Elle mesure, en moyenne 100 à 150 μ, et pénètre parfois dsns la substance corticale sur une profondeur de 250 à 300 μ, englobant des tubuli considérablement rétractés.

Le tissu interstitiel est également épaissi, sclérosé autour des glomérules et des canalicules dans la substance corticale et, à un degré plus marqué, dans la substance médullaire, jusqu'aux calices, sans leucocytes immigrés, et sans beaucoup de cellules fixes. La sclérose intéresse aussi les parois vasculaires; un certain nombre de grosses veines sont oblitérées par un thrombus fibrineux ancien en voie d'organisation. Les glomérules de Malpighi sont inégaux, très lobulés, rétractés, vides de sang, recouverts d'une carapace cellulaire épaisse supportant de nombreux noyaux. La capsule de Bowman présente çà et là des stratifications de l'épithélium de revêtement, en dégénérescence granulo-graisseuse; dans sa lumière, on trouve des exsudats granuleux, et parfois quelques leucocytes polynucléés. L'épithélium des canalicules du rein est abrasé dans la substance corticale jusqu'au noyau autour duquel on peut noter quelques granulations graisseuses. Cette dégénérescence graisseuse est d'autant plus accusée qu'on pénètre plus profondément dans le parenchyme vers le bassinet. Un grand nombre de tubes droits et de tubes collecteurs sont obstrués par des cylindres épithéliaux. Sur ces cylindres criblés de granulations graisseuses, tranchent les noyaux bien colorés. On trouve aussi des cylindres qui donnent les réactions de la dégénérescence amyloïde. La paroi conjonctive de certains tubes donne aussi cette réaction, qui n'existe pas au niveau des glomérules de Malpighi. Pas de pigment ferrugineux dans les coupes.

Les vers, très nombreux, recueillis à l'autopsie ont une longueur de 10 à 16 millimètres. Ils sont blanchâtres; les plus petits sont des mâles; les autres, des femelles. L'ouverture buccale, armée de six dents chitineuses incurvées en crochets, deux regardant la face dorsale, quatre la face ventrale, se continue avec le pharynx, l'œsophage, l'estomac cordiforme et l'intestin, qui se termine près de l'extrémité effilée chez la femelle, et, chez le mâle, dans la bourse copulative, sorte de pavillon dentelé qui abrite deux spicules et le pénis. Deux glandes accolées au pharynx déversent leurs produits au dehors par un canal excréteur qui s'ouvre dans la région cervicale. Les organes génitaux internes sont formés de fins canalicules enroulés le long et au-dessous de l'intestin. Chez le mâle, les tubes testiculaires et séminifères, les vésicules séminales aboutissent au pénis; chez la femelle, les tubes ovariens et les oviductes se terminent dans un court vagin situé sur la face dorsale, un peu en arrière de la moitié antérieure du corps. On voit des œufs fécondés et déjà segmentés dans les voies génitales. Ce sont ces œufs, déversés en grand nombre dans l'intestin, qui passent dans les matières fécales.

En résumé, un marin, âgé de 44 ans, venant de Terre-Neuve, ayant parcouru depuis son enfance tous les pays du monde, vivant dans de mauvaises conditions hygiéniques, abusant de l'alcool, est atteint, en 1901, d'ankylostomiase

des plus graves, diagnostiquée par la présence des œufs caractéristiques en très grand nombre dans les déjections (associés à quelques œufs de trichocéphales), et par la constatation dans les selles d'un ver femelle expulsé mort. Cet homme avait de la fièvre, des œdèmes des membres inférieurs et du visage, une anémie et une hyperleucocytose extrêmes sans éosinophilie marquée, avec iodophilie légère. Le visage était d'un blanc cireux, les conjonctives exsangues. La mort survint deux mois après le début des accidents aigus dans le collapsus cardiaque précédé par une période d'hypothermie (35°,4 à 35°,8).

L'autopsie montra une ankylostomiase massive (plus de 500 ankylostomes), avec des lésions d'entérite microbienne du jéjunum, d'autant plus accusées qu'il y avait plus d'ankylostomes sur la muqueuse; les microbes avaient envahi les glandes, jusque dans les culs-de-sac, les vaisseaux des diverses couches de l'intestin et se retrouvaient sur la face séreuse; un exsudat muqueux et par place fibrineux, bourré de leucocytes divers, sans prédominance des éosinophiles, faisait corps avec la muqueuse profondément désorganisée, creusée de petites logettes, — véritables nids microbiens, — hérissée, en d'autres points, de longues expansions d'aspect villeux.

Les veines des membres inférieurs, la jugulaire externe gauche, un certain nombre de veinules des reins étaient oblitérées par des thrombus phlébitiques organisés, dont la nature infectieuse s'affirmait encore à l'examen bactériologique et à la culture.

Les autres organes présentaient des altérations que nous avons décrites en détail et dont nous ne donnerons ici qu'un aperçu : cirrhose hépatique biveineuse particulière; néphrite mixte; début de dégénérescence amyloïde du foie et des reins, sans infiltration de pigment ferrique; myocardite segmentaire commençante; aplasie de la moelle osseuse, rapetissement de la rate. On a trouvé un lombric dans la partie supérieure du jéjunum moins infestée par les ankylostomes que les parties sous-jacentes.

Les nombreuses recherches anatomo-pathologiques et

bactériologiques, dont ce cas a été l'objet, affirment l'existence d'un type clinique d'ankylostomiase, qui n'avait pas encore été fixé jusqu'à présent, et qui résulte de cette dualité, parasitisme compliqué d'infections microbiennes entérogènes. Par analogie, ne voyons-nous pas de semblables associations pathologiques dans la lombricose et dans la trichocéphalie?

L'autopsie faite prématurément, la pénétration profonde des bactéries dans la paroi intestinale, leur constatation dans l'intimité de caillots thrombosiques organisés rendent tout à fait improbable l'attribution de ces résultats à une simple diffusion cadavérique des microbes de nos cavités.

C'est dans le jéjunum que l'infection a pris naissance. Les ankylostomes, grâce à leur puissante armature buccale, ancrés dans la muqueuse, ayant produit là un piqueté hémorragique très accusé, ont joué le rôle d'inoculateurs de bactéries à leur point d'implantation et préparé le terrain à l'entérite microbienne. Cette infection a été entretenue *in situ* par des centaines de parasites vivant aux dépens d'un organisme en pleine déchéance, débilité par une mauvaise hygiène à bord et par un travail excessif pendant le voyage et le séjour à Terre-Neuve.

L'infection, primitivement localisée, s'est propagée au travers des vaisseaux des tuniques intestinales, devenant le point de départ d'uue septicémie généralisée.

L'ankylostomiase jusqu'alors légère, bénigne, latente même, facilement curable après la constatation des œufs dans les selles, à l'aide des anthelminthiques, s'accompagne de troubles gastro-intestinaux qui compromettent la nutrition des malades. L'anémie, qui existait déjà, va s'accusant et peut prendre un caractère pernicieux. Puis, des phénomènes septicémiques éclatent; l'ankylostomiase a ouvert la porte à l'infection; elle devient une maladie redoutable, extraordinairement maligne. Les médecins qui exercent dans les milieux contaminés connaissent ces formes malignes, encore qu'elles soient assez rares; mais l'étude anatomo-pathologique et l'interprétation pathogénique de ces cas restaient lettre morte. Dès lors, le cœur, les reins, le

foie, subissent les injures inhérentes aux maladies infectieuses; leurs fonctions sont compromises; les vaisseaux, et particulièrement les cordons veineux, participent au processus inflammatoire; la fièvre s'allume traduisant l'effort réactionnel de l'organisme aux prises avec une septicémie aiguë. Mais le patient anémié par les soustractions sanguines répétées des nombreux ankylostomes qu'il héberge, intoxiqué par les substances nocives que sécrètent ces helminthes, en proie à des agressions microbiennes intestinales contre lesquelles il est désarmé, mis à mal par sa misère physiologique antérieure, tombe dans un marasme profond et succombe en hypothermie, dans le collapsus cardiaque, après avoir été envahi par des œdèmes très étendus.

Tel est l'enchaînement des accidents pathologiques que notre malade nous a permis d'établir. Son histoire clinique rappelle singulièrement le tableau de l'ankylostomiase finissant en « cachexie aqueuse », c'est-à-dire compliquée d'œdèmes profus. Cette cachexie aqueuse, dont parlent mystérieusement les classiques, était mal connue dans son essence ; on incrimine les adultérations du cœur et des reins qui, à un faible degré, ne seraient pas rares dans l'ankylostomiase à parasites très nombreux. Dans notre cas, on crut tout d'abord que ces œdèmes dépendaient seulement d'un mauvais fonctionnement du myocarde et des reins; mais la jugulaire gauche s'était révélée phlébitique et l'autopsie fit toucher du doigt l'oblitération complète des veines poplitées et des fémorales.

Dorénavant il faudra donc tenir compte de la possibilité de phlébites multiples chez les sujets envahis par l'œdème dans les modalités cliniques d'ankylostomiase grave qualifiées de « cachexie aqueuse ».

On prévoit les indications thérapeutiques que comportent ces observations : surveiller les milieux souillés pour éviter les réinoculations; ne pas laisser le mal s'invétérer chez les porteurs d'ankylostomes; les soumettre au traitement par les anthelminthiques qui ont fait leur preuve; désinfecter leurs déjections; assurer l'antisepsie intestinale par le régime

et les médications appropriées; relever les forces de résistance de l'organisme et combattre l'état anémique.

Il est maintenant permis de se demander si le système veineux, le long duquel cheminent les larves d'ankylostomes, dans les cas d'infestation transtégumentaire, n'est pas prédisposé aux phlébites *ipso facto*. Les larves transportent certainement avec elles de nombreuses bactéries. Dégagées de leur gaine, arrivées à maturité, elles adhèrent aux téguments imprégnés de sueur, de crasse et, chez les mineurs, de particules charbonneuses. Elles s'insinuent dans l'épiderme, le long des follicules pileux, arrivent dans le tissu conjonctif sous-cutané, font irruption dans les veines. A la faveur des brèches dues à l'effraction des parois veineuses, les larves s'engagent dans l'appareil circulatoire, arrivent dans les cavités droites du cœur et dans les poumons, remontent vers les bronches, la trachée, le larynx; quelques-unes sont expectorées; la plupart arrivent dans l'œsophage, l'estomac, l'intestin, et cela deux jours environ après leur pénétration à travers la peau.

Ce processus de transmission de la maladie n'exclut pas du reste le mécanisme primitivement seul connu de l'infestation directe par les voies digestives que l'on peut résumer ainsi : dans l'œuf rejeté au dehors par les fèces et arrivé au stade morula, ce qui s'opère en vingt-quatre heures, une larve se développe en deux jours sous la forme d'un corps incurvé; la larve mobile ne tarde pas à faire éclater sa coque et à s'échapper; le troisième jour, elle est munie d'un tube digestif avec trois dents pharyngiennes chitineuses et un vague indice d'appareil génital vers le milieu du corps; elle s'accroît en vingt-quatre heures, si elle se trouve dans des conditions favorables de température (20° à 30°), d'humidité suffisante du milieu, à l'abri des rayons solaires, etc.; elle s'entoure d'une enveloppe de chitine. A ce stade de larve enkystée elle se meut moins vite, mais elle est devenue plus résistante aux causes nocives; elle peut alors infecter l'homme soit par la peau, soit par ingestion. Arrivée dans l'estomac elle perd au contact du suc gastrique sa gaine chitineuse, passe dans l'intestin où elle devient adulte, sexuée

et où la copulation se produit. La larve devenue adulte s'implante sur la muqueuse et y puise le sang dont elle se nourrit.

Toujours est-il que lorsque l'ankylostomiase s'inocule à la peau, la voie veineuse est suivie par les larves dans leur acheminement vers le cœur. De nombreux expérimentateurs opérant avec l'ankylostome du chien sur cet animal, avec l'ankylostome duodénal sur le singe et sur l'homme au moment d'une amputation de jambe, ont saisi sur le vif ce mode de propagation. Nous sommes donc autorisé à émettre l'hypothèse d'une prédisposition aux phlébites créée par le passage de vermicules véhiculant des bactéries et susceptibles de les inoculer aux parois veineuses. Survienne de plus, au cours d'une ankylostomiase maligne, une septicémie polymicrobienne ayant sa source dans l'intestin, des phlébites multiples pourront, comme chez notre malade, en résulter.

Il importe aussi de noter les écarts de la formule hémoleucocytaire, dans l'ankylostomiase, sous l'influence d'infections microbiennes surajoutées, comme dans notre cas : l'anémie d'un haut degré, l'énorme abaissement de la valeur globulaire s'accompagnaient d'hyperleucocytose portant surtout sur les polynucléés neutrophiles et très peu sur les éosinophiles (1 p. 100, 353 par mm^3). Dans l'ankylostomiase commune, non compliquée, l'anémie est légère, le taux des globules blancs ne dépasse guère la normale, le pourcentage des éosinophiles s'élève. Cette éosinophilie peut avoir, dans les milieux miniers de nos pays où l'ankylostomiasme est assez répandue, une certaine valeur diagnostique. Sous les tropiques, dans les pays exotiques où l'ankylostomiase est si fréquente (Inde, Amérique du Sud, Australie, Égypte, etc.) et où normalement, chez l'homme adulte, particulièrement chez les indigènes, la teneur du sang en éosinophiles atteint et peut dépasser sans cause connue 10 p. 100, la constatation d'une éosinophilie de ce degré restera sans signification séméiologique. Plusieurs fois il nous est arrivé de constater cette éosinophilie cryptogénétique à l'examen du sang de créoles habitant Bordeaux

depuis plusieurs années, sans qu'ils eussent de parasites reconnaissables par l'examen des selles ou toute autre affection apparente de nature à provoquer une éosinophilie. Nous avons également noté cette éosinophilie, dont la cause nous échappe, chez des Européens ayant vécu longtemps aux colonies.

Nous retiendrons surtout des données hématologiques, dans notre cas d'ankylostomiase compliquée, l'absence d'éosinophilie notable ; or on sait — et nous y avons longuement insisté dans la discussion des symptômes — qu'il existe un antagonisme certain entre l'éosinophilie suscitée par les helminthes et les infections microbiennes aiguës ; abstraction faite de toute infection secondaire, l'éosinophilie eût sans doute été des plus intenses en raison du nombre exceptionnellement grand d'ankylostomes implantés sur la muqueuse intestinale. Remarquons toutefois que, malgré l'acuité des phénomènes d'infection polymicrobienne, les éosinophiles n'ont pas complètement disparu ; leur valeur absolue avoisine la normale : l'influence des parasites vermineux sur le sang se manifeste encore, dans une certaine mesure, et arrive à contre-balancer les influences de sens contraire exercées par les poisons microbiens.

D'autres particularités hématologiques méritent d'être soulignées, telles que la très grande diminution, par rapport à la normale, du quotient hémo-leucocytaire (1/36), la prédominance de la polynucléose neutrophile, l'anisocytose, la poikilocytose, la polychromatophilie, la présence d'hématies à granulations basophiles, de normoblastes, de leucocytes iodophiles. A noter aussi l'abondance des plaquettes et l'accélération du temps de congélation.

Le sang confinait donc à l'anémie pernicieuse et, malgré la présence de poikilocytes et de quelques normoblastes dans la circulation quelques jours avant la mort, la moelle osseuse du fémur était blanche, graisseuse, aplastique, à peine rosée aux extrémités.

D'autres enseignements nous étaient fournis par les préparations de sang : la réaction iodophile s'ajoutait aux signes classiques d'infection secondaire. La rapidité de la

coagulation plaidait aussi en faveur de l'association pathologique que nous venons de faire connaître, — ankylostomiase et septicémie polyphlébitique ; — de même l'absence de cristaux de Charcot dans les selles et la pénurie de leucocytes éosinophiles dans la muqueuse intestinale, au contact des ankylostomes.

Nous insisterons enfin sur les déductions prophylactiques :

La rude existence des pêcheurs de morue, la nature même de leur travail, leur promiscuité et les conditions d'hygiène déplorables à bord, l'alcoolisme, exposent ces hommes à toutes sortes de maladies. Aussi le nombre des entrées à l'hôpital, au retour de Terre-Neuve, est-il vraiment considérable.

On a longuement décrit une anémie et une cachexie spéciales à ces pauvres gens, imputable, pensait-on, exclusivement aux labeurs de la profession et à leur état de profonde misère physiologique. Notre malade entrait dans cette catégorie apparemment; mais un examen clinique plus attentif, doublé de recherches coprologiques, nous fit trouver la cause de son mal.

De pareils cas méritent, en raison de leur importance pratique, de fixer l'attention des médecins chargés d'examiner les hommes au moment de l'embauchage et au retour des pêcheries.

Rien n'est plus dangereux que de se contenter d'étiquettes vagues en guise de diagnostic précis. Or l'ankylostomiase prête à de semblables erreurs que l'on évitera très simplement par la constatation des œufs dans les selles. *A fortiori* procédera-t-on à l'examen des matières fécales et du sang lorsqu'on aura affaire à des anémiques notoires ayant des troubles gastro-intestinaux. On dépistera ainsi des cas d'ankylostomiase susceptibles, une fois méconnus, de contaminer tout un équipage. Or un traitement parasiticide peut débarrasser le patient en quelques jours et le mettre par suite à l'abri d'infections secondaires auxquelles le prédisposent les vers intestinaux et toutes les conditions défavorables énumérées ci-dessus.

En terminant, nous signalerons une particularité intéressante relativement aux démonstrations de cours : on peut conserver intacts, au point de vue de leurs caractères morphologiques, les œufs d'ankylostomes, dans les selles abandonnées telles quelles dans des flacons bouchés au liège, pendant des années ; au bout de cinq ans, on retrouve ces œufs très facilement reconnaissables; ils ont cependant perdu leur vitalité; toutes les tentatives de germination sur milieux spéciaux échouent.

VII

LÉSIONS HISTOLOGIQUES DU FOIE

DANS UN CAS D'ICTÈRE SYPHILITIQUE DU NOUVEAU-NÉ

PAR MM.

P. MÉNÉTRIER et **A. RUBENS-DUVAL**

A côté des ictères des nouveau-nés déterminés par des infections banales, atteignant le foie, soit par la veine ombilicale, soit par la voie intestinale, il existe chez le nouveau-né des ictères relevant d'une infection spécifique : variole (Roger[1]), syphilis, etc. La plus fréquente est de beaucoup la syphilis.

Hutinel et Hudelo[2], étudiant la syphilis hépatique, notent tantôt simplement une congestion d'apparence banale, tantôt de l'hépatite diffuse ; plus souvent des lésions bien caractérisées de syphilis hépatique : gommes circonscrites ou diffuses, unique ou multiples, volumineuses ou miliaires, habituellement associées à un degré marqué de sclérose.

Le diagnostic de syphilis hépatique peut être affirmé soit par l'examen histologique des gommes hépatiques, soit par la constatation de spirochètes dans le foie. Nous avons observé, chez un nouveau-né syphilitique, dont le foie ne présentait ni gommes, ni spirochètes, une lésion des cellules hépatiques très particulière, et qui, jusqu'à présent, n'a été

1. Roger, Variole des nouveau-nés. *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux*, 1901.

2. Hutinel et Hudelo, Étude sur les lésions syphilitiques du foie chez les fœtus et les nouveau-nés. *Arch. de méd. exp.*, 1890. Hudelo. Th. Paris 1890.

rencontrée que dans la syphilis hépatique du nouveau-né.

Dans le cas que nous rapportons, la syphilis ne saurait être mise en doute, puisque l'accident primitif et des accidents secondaires ont été observés chez la mère du nouveau-né et que nous avons retrouvé des spirochètes caractéristiques et en grand nombre dans le poumon de l'enfant.

Voici rapidement l'observation et le protocole de l'autopsie du nouveau-né dont nous allons décrire les lésions hépatiques.

Nous devons la communication de ce cas à notre collègue Boissard, que nous sommes heureux de remercier ici de son obligeance.

Cet enfant est né à terme, à la maternité de l'hôpital Tenon, en février 1906. Le poids de l'enfant était de 3 kil. 190, celui du placenta de 880 grammes. Dès la naissance l'enfant était ictérique. Il ne présentait aucun stigmate syphilitique caractéristique, ni pemphigus, ni fissures labiales ou anales; mais la syphilis était nette dans ses antécédents. En effet, lors de son entrée, salle Couverchel, en novembre 1905, sa mère, une primipare de 23 ans, présentait un chancre induré de l'anus. A cette époque elle fut soignée d'abord par des injections de biiodure de mercure; plus tard par l'ingestion de liqueur de van Swieten. Le 10 décembre, elle passa à la Maternité. A l'examen elle présentait alors des condylomes de la marge de l'anus et des plaques muqueuses de la vulve. Dans les deux aines il y avait des pléiades ganglionnaires dures et indolentes, roulant sous le doigt. Enfin, elle était atteinte d'hydramnios. Le diagnostic de syphilis, évident chez la mère, s'imposait donc aussi pour cet enfant ictérique, né avec un placenta de 880 grammes. L'enfant était en outre atteint de cette cachexie spéciale que présentent tant d'hérédosyphilitiques. Il dépérissait peu à peu lorsque, le 3e jour après sa naissance, il succomba à une hémorrhagie ombilicale.

A l'autopsie on constata un accroissement de volume très marqué du foie et de la rate. Le foie présentait une coloration nettement verdâtre. Sa surface était lisse, son bord antérieur tranchant. Sa consistance était ferme, mais sans dureté. Il y avait donc hypertrophie simple, sans sclérose. A la coupe le parenchyme hépatique apparaissait de teinte uniformément verdâtre; nulle part on ne voyait ni gommes, ni indices de sclérose. La rate, très augmentée de volume, était d'un rouge violacé sombre et ne présentait non plus ni gommes ni sclérose. Par contre, sur le fond rouge rose vif des poumons légèrement congestionnés tranchaient par places, surtout aux bases et aux bords antérieurs, des îlots et des traînées blanchâtres de pneumonie blanche

syphilitique. Les capsules surrénales ne parurent pas hypertrophiées; le cœur, les reins et les autres organes furent trouvés normaux. Les seules lésions observées ont donc été l'hypertrophie simple du foie et de la rate, sans gommes, ni sclérose, et un certain degré de pneumonie blanche.

La recherche du spirochète, effectuée suivant la méthode de Levaditi,

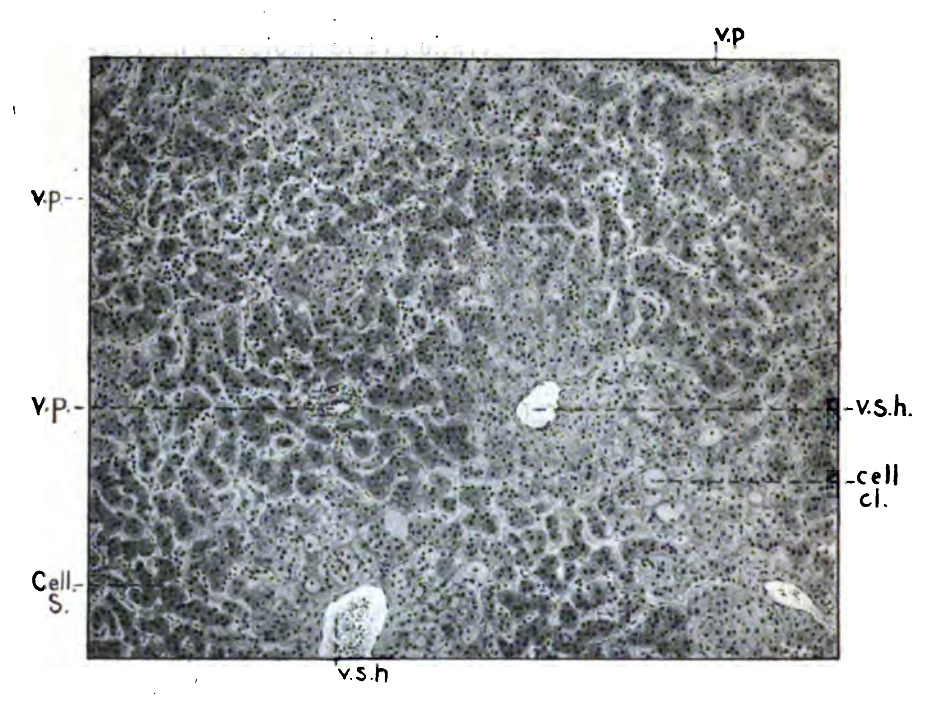


Fig. 1. — Vue d'ensemble à un grossissement de 100 diamètres[1].

Les îlots clairs, de forme arrondie, sont centrés par une veine sus-hépatique (v. s. h.). Ils laissent entre eux des bandes assez minces formant un réseau sombre dont les points nodaux sont occupés par des espaces portes (v. p.). Déjà à ce faible grossissement on remarque, notamment en bas et à droite de la figure, la grande taille et la forme irrégulièrement arrondie de quelques cellules claires (cell. cl.) qui contrastent avec l'aspect des cellules hépatiques saines (cell. s.). que l'on voit en bas et à gauche. On constate l'absence de sclérose. L'infiltrat cellulaire que l'on remarque au niveau des espaces portes, et surtout au niveau de la veine porte située en haut et à gauche (v. p.) se montre constitué, à un plus fort grossissement, par du tissu myéloïde, myélocytes et hématies, nucléées.

n'a mis en évidence cet agent pathogène que dans un seul organe, le poumon, et même que dans un seul des fragments prélevés du poumon. Les spirochètes se trouvent en un point assez limité des coupes de ce

1. Les figures qui accompagnent ce mémoire ont été exécutées d'après une préparation colorée à l'éosine orange et au bleu de toluidine.

fragment, mais en nombre tel qu'on les compte par dizaines dans chaque champ microscopique. Même en admettant que d'autres foyers de pullulation des spirochètes aient échappé à nos investigations, ce qui est possible, nous devons conclure que l'infection était localisée et que la localisation principale, sinon unique, était pulmonaire.

Bactériologiquement, c'est le poumon qui est touché. Cliniquement et histologiquement, c'est le foie.

Cliniquement, l'atteinte du foie était prédominante comme l'attestent l'ictère et l'hémorrhagie ombilicale. Histologiquement c'est cet organe qui est encore le plus profondément lésé, mais avant de décrire les altérations microscopiques qu'il présente, nous tenons à insister sur ce fait que, sur aucune des coupes de cet organe que nous avons examinées, nous n'avons rencontré de spirochètes.

L'examen histologique a été fait sur des préparations traitées suivant la technique de Dominici : fixation à l'iodochlorure de mercure, coloration à l'éosine orange et au bleu de toluidine.

A un faible grossissement et sur les coupes assez fortement colorées par l'éosine orange et le bleu de toluidine, on est frappé par les différences d'intensité de coloration que présente le parenchyme hépatique. Celui-ci en effet, au lieu de former une nappe uniformément, teintée, est tacheté de zones claires, de forme arrondie, assez nombreuses pour que le reste du tissu hépatique, vivement coloré, ne forme plus qu'un réseau sombre de bandes assez minces séparant les îlots clairs.

Plusieurs de ces îlots clairs sont centrés par une veinule sus-hépatique. Ils sont de conformation arrondie parce qu'ils correspondent, pour la plupart, à l'espace centrolobulaire sus-hépatique. Le réseau foncé est formé par les cellules de la périphérie des lobules, et les points nodaux du réseau sont occupés par un espace porte. Telle est la topographie générale des modifications du parenchyme hépatique, mais il n'existe pas une systématisation rigoureuse : en certains points les taches claires atteignent les espaces portes et des travées foncées peuvent être interrompues par des cellules claires.

A un fort grossissement, on constate que le réseau foncé est formé de cellules hépatiques à peu près normales, tandis que les espaces clairs sont constitués par des cellules hépatiques extrêmement modifiées.

Les modifications dont les cellules des zones claires représentent le degré le plus accentué débutent dans le réseau des cellules foncées. Celles-ci normales en apparence sont en réalité très hypertrophiées si on les compare aux cellules hépatiques vraiment normales d'un nouveau-né de même âge, puisqu'elles atteignent une taille au moins double. Leur protaplasme homogène et grenu, fortement teinté de rose par l'éosine, est ponctué ou non çà et là de petites taches bleues qui correspondent à l'ergastoplasme. Elles possèdent un noyau unique, rarement deux. Ce noyau, régulièrement arrondi, est pourvu d'un à quatre gros grains de chromatine et d'un semis de fins granules réunis

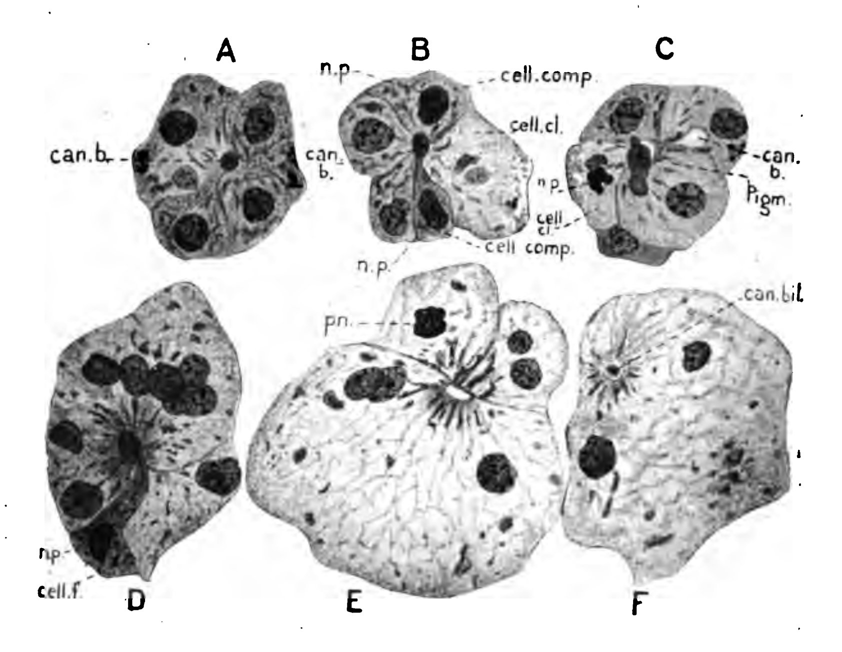


Fig. 2. A-F. — Tubes glandulaires hépatiques examinés à un grossissement de 800 diamètres.

Dans toutes ces figures les cellules hépatiques sont disposées en rosaces autour du canalicule biliaire. Le canalicule biliaire (can. b.) axial est dilaté et rempli de pigments en A, B et D. Il en est de même en C où le canalicule biliaire (can. b.) intéressé par la coupe au niveau d'un coude montre à côté de sa lumière dilatée l'amas de pigments (pigm.) déplacé par le rasoir. Le canalicule biliaire est moins dilaté en A qu'en B, moins en B qu'en C et D.

En E le canalicule biliaire est vide et encore dilaté; il contient encore un peu de pigments en F, mais la dilatation diminue et le canalicule tend à s'effacer.

A. — Cellules hépatiques pourvues d'ergastoplasme encore disséminé dans toute la cellule, mais tendant à se porter au pôle biliaire de la cellule. Les cellules sont égales entre elles, leur protoplasme est foncé et elles ne contiennent qu'un noyau, sauf la cellule située à gauche et en haut qui est plus volumineuse, un peu plus claire et contient deux noyaux, l'un à réseau chromatinien abondant et délicat, actif; l'autre pâle, petit et atrophié.

B. — Une portion minime d'une grande cellule claire (cell. cl.) analogue à celles représentées en E et en F refoule et comprime les deux cellules voisines (cell. compr). dont le noyau est pycnotique (p. n.).

C. — Cellules plus claires qu'en A. L'ergastoplasme se porte au pôle biliaire. Là aussi se voit un fragment d'une grande cellule claire (cell. cl.) contenant un débris de noyau pycnotique (n. p.) au-dessous d'un autre petit noyau.

D. — Hypertrophie des cellules hépatiques plus marquées. Ergastoplasme disposé en stries radiées au niveau du pôle biliaire. Noyaux plus nombreux : six dans la cellule supérieure, deux dans celle de droite. Remarquer la richesse et la délicatesse de la chromatine des noyaux de ces cellules et l'opposer au noyau pycnotique (n. p.) de la cellule inférieure comprimée par les autres et à protoplasme foncé (cell. f.).

E. — Cellules devenues tout à fait claires, groupées au nombre de trois autour d'un canalicule biliaire. Pycnose (p. n.) du noyau de l'une d'entre elles. Les trois noyaux de la plus grande cellule ont au contraire un riche réseau chromatinien.

F. — Le canalicule biliaire fait partie intégrante de la cellule profondément modifiée. Il ne persiste plus qu'un peu d'ergastoplasme autour de lui.

par un délicat réseau chromatinien. Ces cellules sont nettement séparées les unes des autres et, sur leurs faces en contact, les canalicules biliaires, que l'on voit, ne sont pas dilatés et ne renferment pas de pigments biliaires.

Tout autre est l'aspect des cellules hépatiques modifiées au maximum. Ce sont d'énormes cellules de taille cinq, six et dix fois supérieure à celle des précédentes. De leur protoplasme, entièrement acidophile, il ne se colore qu'une mince cuticule périphérique et quelques granules irréguliers, clairsemés dans les mailles très lâches d'un réticulum extrêmement délicat qui peut même faire défaut en partie ou en totalité.

Les noyaux sont toujours nombreux. Dans une seule cellule et sur une seule coupe, on compte très souvent cinq ou six noyaux, quelquefois dix. En général, ils sont arrondis et présentent une structure chromatinienne nette. Dans les cellules les plus claires et les plus volumineuses on en trouve cependant quelques-uns qui sont irrégulièrement déformés et plus ou moins anguleux. Leur réseau chromatinien n'est pas net et la chromatine, diffuse, se teinte intensément et d'une manière opaque par le bleu de toluidine. Il s'agit de noyau altérés, de noyaux en pycnose. Moins rares que les noyaux pycnotiques sont certains noyaux très pâles à contours peu distincts et légèrement irréguliers qui semblent se dissoudre dans le protoplasme.

Les noyaux, qu'ils soient en activité ou dégénérés, ne sont irrégulièrement distribués que dans les cellules les plus profondément modifiées. Dans les cellules moins volumineuses, les noyaux sont assez régulièrement disposés en couronne, non à la périphérie comme dans les cellules géantes de la tuberculose, par exemple, mais à égale distance à peu près du centre et de la périphérie de l'élément. Plus rarement, les noyaux, très rapprochés les uns des autres, forment un petit amas dans le protoplasme.

En mettant en évidence le glycogène par la gomme iodée on est frappé de la richesse en glycogène du foie de cet enfant. Le glycogène se retrouve dans toutes les cellules, mais c'est surtout dans les grandes cellules claires qu'il est abondant. Ces grandes cellules qui apparaissaient claires après coloration par éosine orange et bleu de toluidine, se montrent au contraire vivement teintées de brun acajou après l'action de la gomme iodée et sont littéralement remplies de blocs de glycogène.

Les rapports de ces grandes cellules chargées de glycogène avec les autres cellules hépatiques et avec les canalicules biliaires sont impossibles à préciser, car, par suite de leur augmentation de volume, il y a dislocation de la travée hépatique.

L'étude de ces rapports peut être faite au contraire très aisément si l'on envisage les cellules hépatiques en voie de devenir claires.

Là où les travées hépatiques sont relativement normales, les cellules hépatiques, coulées sous forme de double traînée cellulaire

entre les capillaires sanguins, se correspondent par des faces planes où sont creusés les canalicules biliaires. C'est là le type adulte.

En bien des points, au contraire, le foie de ce fœtus a nettement conservé le type embryonnaire. Il paraît formé de tubes glandulaires dont le canalicule biliaire constitue la lumière et l'axe. Sur les coupes de ces tubes, perpendiculaires à l'axe biliaire, les cellules hépatiques sont groupées en rosace, au nombre de 4 à 6 (le plus souvent 5)

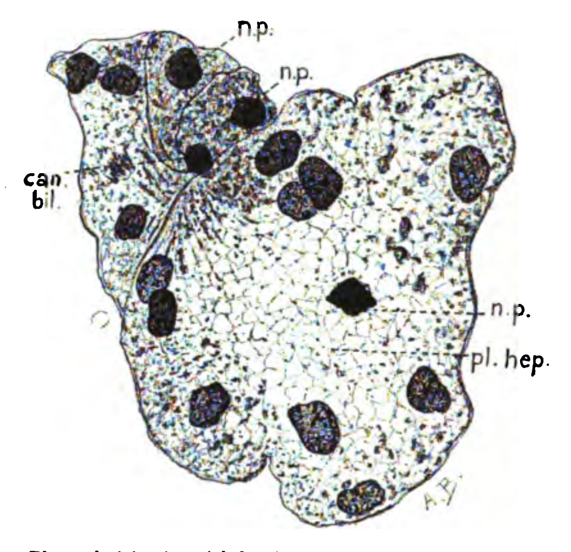


Fig. 3. — Plasmode hépatique (pl. hep.) contenant onze noyaux dont un en pycnose (n. p) et les autres à riche réseau chromatinien, refoulant les autres cellules hépatiques, encore groupées autour du canalicule biliaire. Deux d'entre elles, foncées, sont comprimées et ont un noyau pycnotique (n. p.).

Remarquer le fin réticulum protoplasmique de ce plasmode.
Grossissement — 800 diamètres.

autour du canal biliaire central. Les noyaux, placés à égale distance du sommet et de la base de la cellule, sont situés sur un cercle ayant pour centre l'axe biliaire. Celui-ci, dilaté. est nettement accentué par la présence d'une boue de pigments d'un vert foncé.

Les cellules hépatiques ainsi disposées à la manière d'une glande en tube sont celles qui se transforment en cellules claires. D'abord elles sont toutes égales entre elles. Leur protaplasme homogène, teinté de rose par l'éosine et piqueté de points bleus, possède un, quelquefois deux noyaux. Bientôt le protoplasme se différencie en deux régions bien distinctes, tandis que le corps cellulaire augmente de volume. La teinte rose, fondamentale, du protoplasme s'atténue, ou ne persiste avec son intensité première qu'à la base pôle périphérique de la cellule. Les points bleus se rassemblent pour former des stries d'ergas-

toplasme qui se portent vers le sommet pôle biliaire de la cellule. L'ergastoplasme devient de plus en plus apparent au pôle biliaire de la cellule et ses filaments affectent une disposition radiée, le protoplasme s'éclaircit de plus en plus au côté opposé. Entre ces deux zones de la cellule se trouve placé le noyau, ou plutôt les noyaux, car, à ce stade, la cellule renferme le plus souvent deux noyaux.

En même temps que se passent ces phénomènes, le corps cellulaire augmente considérablement de volume. Ces transformations n'intéressent pas toutes les cellules d'un segment du tube glandulaire : tandis que les plus nombreuses s'accroissent et deviennent claires, quelques autres comprimées par les précédentes s'aplatissent et forment de petits triangles foncés entre les volumineuses cellules claires. Non seulement elles ne participent pas à l'évolution des cellules voisines, mais encore leur protoplasme devient plus dense, plus acidophile et se colore plus fortement par l'éosine. Leur noyau, resté unique, est d'ailleurs pycnotique et à chromatine compacte. Contrairement aux noyaux de ces petites cellules foncées, évidemment dégénérées, les noyaux des cellules claires, riches en glycogène, se multiplient; leur chromatine se renforce et se dispose nettement en réticulum ; tous caractères d'un noyau en activité fonctionnelle.

Nous n'avons constaté cependant ni karyokinèses, ni signes de division directe par étranglement. La méthode de fixation n'est pas en cause car nous avons constaté des karyokinèses dans le rein du même enfant étudié suivant la même technique.

Toujours est-il qu'à ce stade, pourvues de noyaux à réticulum chromatinien riche et très précis, et d'un protoplasme hypertrophié, différencié en une partie basale périphérique claire et une portion axiale biliaire, striées de filaments radiés d'ergastoplasme et correspondant à un canalicule gorgé de pigments, les cellules claires doivent être considérées comme des cellules glandulaires en suractivité fonctionnelle. Leur richesse en glycogène le démontre d'ailleurs.

Au delà de ce stade, ces cellules augmentent encore de volume et s'éclaicissent dans toute leur masse, tandis que l'ergastoplasme disparaît peu à peu. Les noyaux sont plus nombreux encore, mais plusieurs sont en pycnose. Le repère de l'axe biliaire fait défaut. Tantôt il se trouve rejeté en un point quelconque d'une cellule considérablement hypertrophiée, tantôt même on ne le retrouve plus. Nous arrivons ainsi à la cellule hépatique modifiée au maximum que nous avons étudiée tout d'abord.

Ici nous ne devons plus dire suractivité fonctionnelle. La surcharge glycogénique est excessive et compromet la vitalité de la cellule.

Quel rapport y a-t-il entre les cellules hépatiques relativement normales et ces cellules hépatiques géantes? Il semble dans certains cas que toutes les cellules groupées autour d'un canalicule biliaire se fondent en une seule, tandis que le canalicule biliaire central disparaît.

En quelques points la séparation entre deux et même trois cellules est incomplète. Les cellules dont les noyaux sont disposés en couronne à égale distance du centre et de la périphérie et celles qui renferment au sein de leur masse un amas de pigments biliaires paraissent correspondre à un groupe de cellules fusionnées ou non individualisées.

Dans d'autres cas la cellule géante hépatique provient, sans doute, de l'accroissement colossal d'une seule cellule hépatique. Là où l'on voit une énorme cellule, irrégulièrement développée, disloquer la travée hépatique et repousser et comprimer les cellules voisines aplaties, on est fondé à accepter cette interprétation. On l'est plus encore lorsque les cellules aplaties plaquées sur le bord d'une grande cellule bourrée de glycogène sont encore groupées autour d'un canalicule biliaire ainsi devenu très excentrique. Mais il est une autre explication plus satisfaisante. Ce foie, avons-nous dit, a conservé le type fœtal, comme le montre sa disposition en glande tubulée. Il est probable qu'il a conservé aussi de véritables plasmodes hépatiques non encore morcelés en cellules distinctes. Ceci explique les grandes cellules indivises, les grandes cellules avec indices de division incomplète, les énormes cellules hypertrophiques. Ceci explique encore le nombre considérable de noyaux dans ces cellules sans que l'on ait à invoquer la multiplication de ceux-ci par karyokinèse ou par division directe. L'hypertrophie cellulaire est du reste de règle dans ce foie puisque les cellules normales sont déjà hypertrophiques. Ce processus hypertrophique ne peut qu'exagérer encore les dimensions des plasmodes hépatiques.

C'est cet état des cellules hépatiques qui donne à ce foie son aspect microscopique si particulier. Là est le point intéressant de cette lecture histologique. Nous devons cependant signaler encore une constatation négative — il n'y a pas de sclérose du foie, ni de nodules inflammatoires — et un fait positif : l'activité myéloïde considérable du foie de ce nouveau-né. Les mailles du tissu conjonctif des espaces portes sont, en effet, occupées par des myélocytes et des hématies nucléées, et ces éléments circulent en grand nombre dans les capillaires hépatiques.

En résumé, agissant sur un foie, ayant conservé un type embryonnaire accusé, la syphilis a déterminé une réaction considérable de la cellule hépatique. Cette réaction aboutit à une surcharge glycogénique. Elle va peut-être, pour quelques cellules hépatiques, jusqu'à la dégénérescence. La production exagérée de pigments biliaires n'est qu'un phénomène secondaire en relation avec l'intensité de l'élaboration glycogénique.

En raison de l'absence de spirochètes au niveau du foie et de leur présence au niveau du poumon, on peut penser

que la réaction hépatique est due à des toxines syphilitiques sécrétées à distance par les spirochètes du poumon.

Cette lésion du foie du nouveau-né syphilitique est rare. C'est la première fois que nous avons l'occasion de l'observer et nous ne l'avons vue signalée nulle part en France. Dans la littérature étrangère[1] nous trouvons deux travaux où elle a été étudiée. Par Binder[2] d'abord qui chez un enfant hérédo-syphilitique, ayant présenté du pemphigus et mort à trois mois et demi de cirrhose avec ictère rencontra à l'examen histologique du foie, outre des lésions de sclérose diffuse, des cellules géantes, à noyaux multiples, qu'il considéra, n'y trouvant pas de figures de division nucléaire, comme résultant de la confluence de plusieurs cellules hépatiques. La lésion lui parut une altération régressive en rapport avec l'action du virus syphilitique.

Un second travail d'Oppenheimer[3] porte sur six cas. L'auteur ne donne qu'une description purement morphologique des lésions qu'il a observées et pas plus que Binder il n'a soupçonné ni leur signification ni leur nature glycogénique.

Les foies dont Oppenheimer rapporte l'examen, tout en étant très comparables à celui que nous venons de décrire, en diffèrent cependant par plusieurs particularités.

Les cas d'Oppenheimer sont semblables au nôtre, car il s'agissait, dans les six observations, de nouveau-nés syphilitiques atteints d'ictère. A l'examen histologique il y avait des cellules hépatiques géantes et contenant souvent à leur intérieur des pigments biliaires.

Ils en diffèrent par contre en plusieurs points. Dans notre cas il n'y avait ni sclérose, ni gommes, ni nodule inflammatoire d'aucune sorte. Dans tous les cas d'Oppenheimer il y avait une cirrhose marquée et en outre daus un cas des noyaux gommeux lardacés et dans un autre cas de nombreuses gommes miliaires.

1. Nous sommes heureux d'adresser tout nos remerciements à M. Moutier qui nous a aidé dans nos recherches bibliographiques et à M. E. Oppert qui a eu l'obligeance de nous traduire le travail d'Oppenheimer.

2. Alfred Binder, Ueber Riesenzellenbildung bei kongenitaler Lues der Leber. Virchow's Archiv, bd. 177, 1904.

3. Oppenheimer, *Archiv für path. Anat. u. Physiologie*, CLXXXII, p. 237-258 — 1905.

Outre les lésions de sclérose et les gommes il y avait des îlots de nécrose qui semblent correspondre à une désintégration des cellules géantes d'origine hépatique, par conséquent à un stade de dégénérescence plus avancé que celui que nous avons observé.

Quant aux cellules géantes, Oppenheimer en a vu de très allongées qui occupaient toute la longueur d'une travée hépatique et qui contenaient jusqu'à cinquante noyaux. N'ayant pas vu de karyokinèses mais des signes de division directe des noyaux, il admet leur multiplication amitotique.

Il se pose comme nous la question du mode de formation des cellules géantes hépatiques et, après avoir exposé la possibilité de la fusion de plusieurs cellules hépatiques voisines, il admet plus volontiers l'hypothèse de l'accroissement exagéré d'une seule cellule. Nous pensons que les plasmodes indivis fournissent une meilleure explication de ces constatations histologiques.

Pour Oppenheimer les lésions que nous venons d'étudier seraient caractéristiques de la syphilis hépatique congénitale. Notre cas confirme son opinion, mais comme nous le disions au début de cet article, d'autres infections générales que la syphilis, la variole par exemple, déterminent de l'ictère chez le nouveau-né, et nous ne connaissons point d'examens histologiques du foie dans ces cas. Il ne nous semble pas que la réaction que nous avons observée soit spécifique. Il nous paraît probable qu'elle doit être au contraire un phénomène beaucoup plus général. Nous ne nous souvenons guère avoir constaté chez le fœtus ou le nouveau-né la surcharge adipeuse du foie. Le glycogène est fréquent au contraire dans tous les tissus en voie de développement et nous nous demandons si la surcharge glycogénique du foie ne serait pas au fœtus et au nouveau-né ce qu'est la surcharge graisseuse du foie chez l'adulte.

La fonction glycogénique du foie est peut-être plus développée chez le fœtus et le nouveau-né, à l'état normal et pathologique, la fonction adipogénique l'emportant dans les mêmes circonstances chez l'adulte.

VIII

L'OSTÉOMALACIE ET LE RACHITISME EXPÉRIMENTAUX

Note de B. Morpurgo

Professeur de pathologie générale à l'Université de Turin.

Dans le numéro de novembre 1906 de ces *Archives*, M. M.-J. Basset, chef des travaux de l'École d'Alfort, a publié un mémoire sur l'Anatomie pathologique de l'ostéomalacie spontanée et expérimentale, dans lequel il confirme, d'après les documents recueillis dans la littérature et ses recherches personnelles sur les os de plusieurs espèces d'animaux ostéomalaciques et rachitiques, des faits fondamentaux que depuis quelques années j'ai signalés. Comme dans l'exposé de la littérature et dans la discussion concernant l'origine et la nature de l'ostéomalacie et du rachitisme, et la parenté de ces deux maladies, l'auteur n'a pris en considération que mon tout récent résumé des résultats obtenus relativement à cette dernière question[1], et, comme, en plusieurs endroits, à propos de l'origine de ces maladies, il dit que j'ai confirmé les expériences de MM. Moussu et Charrin, je crois de mon droit et de mon devoir de réclamer la priorité sur des points très importants de l'étiologie de l'ostéomalacie et du rachitisme et sur l'étroite parenté entre ces deux maladies. Mes observations et mes expériences ont été faites sur les rats blancs.

Mes premiers résultats ont été communiqués à l'Académie des « Fisiocritici » de Sienne en l'année 1900[2] et dans la même année, en septembre, au Congrès des Pathologistes allemands à Aix-la-Chapelle[3]. J'en ai donné aussi un résumé dans les *Beiträge von Ziegler* (vol. XXVIII, 1900). A cette époque, je pouvais déjà déclarer que par l'implantation de fragments de différents organes des rats atteints d'ostéomalacie d'une manière épidémique dans une cage à isolement, et par l'inoculation des diplocoques isolés de ces mêmes organes, j'avais réussi à transmettre la maladie à des rats adultes, parfaitement sains et qui n'avaient jamais

1. M. Basset dit, en citant ce travail : « Morpurgo, dans une note préliminaire, communiquée le 2 février 1906, à l'Académie de médecine de Turin » : ce qui démontre que toute la série de mes travaux précédents lui échappe.

2. *Atti della R. Accademia dei Fisiocritici*, série IV, vol. XII, *Di una forma infettiva di osteomalacia nei ratti albini.*

3. *Verhandl. der deutsch. pathol. Gesellsch.*, III.

eu de rapports avec des rats malades, jusqu'au quatrième passage. Je résumais les principales données anatomiques et histologiques des altérations osseuses et je signalais que, dans tous les cas observés, j'avais rencontré une altération très évidente de la moelle épinière et que dans deux cas d'ostéomalacie spontanée j'avais aussi trouvé les diplocoques dans la moelle épinière par l'examen direct et la culture. Ma communication fut accompagnée de la démonstration des squelettes desséchés et conservés dans les liquides, et de plusieurs rats vivants, expérimentalement rendus ostéomalaciques. Ces résultats sont cités et résumés, avant ceux de MM. Moussu et Charrin, dans *Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie*, de E. Ziegler (édit. 1906, II vol., p. 238 et 239). Aussi MM. Moussu et Charrin dans leur courte communication, faite à la Société de Biologie en mai 1904, font remarquer que des lésions comparables à celles qu'ils démontrèrent, chez le lapin, *ont été réalisées expérimentalement par divers auteurs sur des rats et des souris, particulièrement par Petrone, Morpurgo, Arcangeli et Fiocca*, etc.[1]. Je dois vraiment regretter que M. Basset, qui a travaillé avec les matériaux fournis par M. Moussu et dans l'École où ce savant est professeur, ait constamment placé mes résultats après ceux de MM. Moussu et Charrin, en négligeant la citation, que ces auteurs mêmes avaient faite, de mes recherches. En 1902, j'ai rapporté dans une série de communications de nouvelles expériences sur l'infection par le diplocoque de l'ostéomalacie des rats blancs[2]. J'annonçai avoir réussi à produire, en inoculant des diplocoques isolés des rats ostéomalaciques à de très jeunes individus de la même espèce, outre des altérations des diaphyses tout à fait semblables à celles des rats adultes, des altérations des épiphyses, qui, par leurs principaux caractères, correspondent à celles du rachitisme de l'homme, surtout au début de la maladie. Pour me rendre compte du lien entre les lésions malaciques et rachitiques, j'ai, avec grand soin, recueilli des cas d'ostéomalacie au stade initial, et j'ai signalé l'importance de la prolifération des ostéoblastes pour la destruction de l'os (p. 11 du travail italien cité), et la production du tissu fibro-vasculaire d'origine endostale dans les deux maladies.

Plus tard, mais dans le cours de la même année[3], je relatai cin-

1. A propos de cette citation, je dois observer que : 1° *Petrone n'a pas produit des lésions expérinentales;* il a isolé en deux cas d'ostéomalacie humaine des micro-organismes nitrifiants et en a déduit une hypothèse sur l'étiologie de l'ostéomalacie. *Arcangeli et Fiocca n'ont pas obtenu de lésions ostéomalaciques dans les animaux.* Ils ont isolé de plusieurs cas d'ostéomalacie humaine des diplocoques dont les caractères sont très semblables à ceux des micro-organismes que j'ai trouvés dans les rats ostéomalaciques. J'ai été le seul qui, avant *MM. Moussu* et *Charrin*, ait produit expérimentalement le cadre de l'ostéomalacie des animaux avec des matériaux provenant des sujets affectés de cette maladie.

2. *Atti della R. Accad. dei Fisiocritici di Siena*, série IV, vol. XIII, 1902; *Centrabl. für Allgem. Pathol.*, etc., t. XIII, n° 4, 1902.

3. *Ibid.*, série IV, vol. XIV.

quante expériences d'infection expérimentale sur de très jeunes sujets dont vingt-huit donnèrent un résultat certainement positif. De l'examen de ces expériences il résulte encore que les groupes de rats nouveau-nés ou très jeunes, inoculés avec le même matériel, donnèrent presque toujours les mêmes résultats; de manière que, si l'on exclut les expériences faites avec des cultures trop vieilles (groupes 5 et 6), ou avec une culture insuffisante, eu égard à la virulence relativement faible de la culture (inoculations faites avec le matériel obtenu du rat *J*) et si l'on ne tient pas compte des rats morts dans une période antérieure à la plus courte que j'aie observée pour le développement des premiers signes extérieurs du rachitisme, il résulte que tous les rats inoculés avec du matériel de cultures récentes, qui survécurent assez longtemps pour que le rachitisme eût le temps de se manifester, furent atteints de la maladie.

Dans une autre note[1] je repris le sujet des altérations malaciques précoces, me fondant sur les observations faites sur un exemplaire adulte (Rat n° 184), sacrifié un mois et 19 jours après l'inoculation, à l'aide aussi d'une modification de la méthode de Schmorl pour la coloration des gaines limitantes des corpuscules osseux.

Dans cette étude je confirmai les données relatives à la présence de nombreux ostéoblastes aux endroits où la raréfaction osseuse était au début, mais je modifiai mes opinions à l'égard du caractère prolifératif et inflammatoire du processus, puisque je ne réussis jamais à constater la multiplication caryocinétique des ostéoblastes, et je vis qu'au moins une partie des cellules qui paraissent à la limite de l'os en voie de ramollissement sont des cellules osseuses devenues libres après l'ouverture des cavités qui les contenaient, et que la substance fibreuse aussi, qui apparaît au lieu de la substance osseuse disparue, est due en partie à la transformation fibreuse de la *tela ossea*. De manière que, tout en admettant certains processus progressifs dans les ostéoblastes et les cellules osseuses les plus proches de la moelle, qui deviennent plus volumineuses et acquièrent des grands noyaux clairs et vésiculeux, je penchai pour un processus régressif, au point de vue du tissu osseux, caractérisé par l'halistérèse et par la métaplasie partielle du tissu osseux en tissu fibreux.

Dans la même année et dans le même endroit, j'ajoutai quelques observations sur des cas d'ostéomalacie légère ou partielle, où ne s'étaient pas produites de lésions appréciables dans la forme du squelette et qui démontraient la prédilection du processus pour les régions plus fortement engagées dans la fonction et, d'autre côté, la tendance du tissu osseux à s'organiser, pendant ou après le processus de destruction, d'une manière utile à la statique de l'organisme.

Les principaux résultats desdites recherches furent communiqués, sur la base de 168 expériences sur sujets adultes et nouveau-nés, ou

1. *Atti della R. Accad. dei Fisiocritici di Siena*, série IV, vol. XIV, 1902.

âgés de peu de jours, au Congrès des pathologistes italiens à Turin, en octobre 1902[1].

En avril 1905, au troisième Congrès de la Société italienne de pathologie à Rome[2], je résumai les premiers résultats des recherches concernant les altérations initiales du processus rachitique des rats, sur la base de l'observation des cas à développement précoce : il en ressortait que les premières lésions du cartilage intermédiaire paraissent dans les cellules cartilagineuses hypertrophiées, les plus proches de la ligne d'ossification. L'éclaircissement du noyau de ces cellules est, dans le processus normal d'ossification enchondrale, accompagné par l'apparition dans le protoplasma de granules à forte affinité pour l'hématoxyline, et suivi de très près par la coloration bleuâtre foncée de la substance intercellulaire hyaline et par son incrustation de sels de chaux. Ces phénomènes préparatoires de l'ossification ne paraissent pas régulièrement dans la ligne d'ossification rachitique. Là où ils manquent la substance hyaline du cartilage entre les cellules en colonne se replie irrégulièrement, les protoblastes cartilagineux ne sont pas détruits, après l'invasion des bourgeons vasculaires, mais se transforment par métaplasie en cellules du tissu ostéoïde ou produisent de fines fibrilles qui, lors de l'ouverture des capsules cartilagineuses, vont se confondre avec les fibres de la moelle, pauvre en éléments médullaires. Ces fibrilles se serrent fortement et leurs faisceaux aussi se transforment en travées ostéoïdes, qui se calcifient incomplètement ou ne se calcifient pas du tout. Probablement ces transformations sont dues au manque de résistance de la substance cartilagineuse qui ne subit pas la calcification provisoire et qui s'affaisse, et subit des tractions et des compressions anormales, capables d'agir sur la production directe d'une substance intercellulaire ostéoïde ou fibrillaire, de la part des protoblastes cartilagineux. Aussi dans ce processus, comme dans celui de l'ostéomalacie, on observe que la vitalité des cellules étant augmentée, la substance fondamentale ne s'imprègne pas de sels de chaux ou s'en décharge, et qu'il s'ensuit la métaplasie fibreuse ou ostéoïde du tissu cartilagineux et, respectivement, du tissu osseux.

Enfin, en 1906, j'ai publié[3] un résumé de toutes mes expérience (300) pour démontrer l'intime connexion étiologique de l'ostéomalacie et du rachitisme des rats blancs, ayant constaté la possibilité de produire le rachitisme avec du matériel tiré des rats ostéomalaciques et l'ostéomalacie avec du matériel tiré des rats rachitiques. Cette note est la seule dont M. Basset a pris connaissance.

J'ai encore ajouté, dans une courte note[4], plusieurs observations sur la localisation du processus malacique sous l'influence de la traction

1. *Gazzetta medica italiana*, n° 44, 45, 1902.
2. *Lo Sperimentale, Anno LIX*, fasc. v, 1905, p. 609.
3. *Giornale della R. Accad. di med. di Torino*, 1, 2, 1906.
4. *Ibid.*, 3,4, 1906.

des plus vigoureuses masses musculaires, en des cas de maladie légère ou partielle ou initiale.

Je ne doute pas que M. Basset et les savants de l'École vétérinaire d'Alfort, d'où sont venues les plus importantes confirmations des résultats que j'ai obtenus le premier à l'égard de la nature infectieuse de l'ostéomalacie et du rachitisme, et de l'identité étiologique des deux maladies, voudront bien tenir compte des travaux longs et minutieux que je poursuis depuis la fin de l'année 1898[1].

Réponse de M. J. Basset.

Je ferai simplement remarquer à M. le professeur Morpurgo que je me suis proposé de traiter l'anatomie pathologique de l'ostéomalacie et non l'étiologie de cette affection.

Au cours de mon travail, j'ai non seulement cité, mais traduit les conclusions des recherches de M. Morpurgo (p. 744 et 745). Les expériences de cet auteur, les premières dans l'ordre chronologique, ont porté exclusivement sur le rat blanc, et si, parlant incidemment de l'étiologie, j'ai donné la première place aux recherches de MM. Moussu et Charrin, c'est que ces recherches, effectuées sur des espèces très variées (porc, chèvre, lapin) m'ont paru les plus importantes.

J. Basset.

1. Voir *Verhandl. der deutsch. pathol. Gesellsch.*, III, p. 42.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Alimentation et digestion, par le professeur G.-H. Roger. 1 vol. gr. in-8 de xii-524 p. avec 57 fig, dans le texte. Paris, Masson et Cie, éditeurs.

Ce volume renferme les leçons que le professeur Roger, dans la première année de son cours de pathologie expérimentale, a consacrées à l'étude du tube digestif.

La première partie traite des aliments et contient, outre des tableaux donnant d'une façon très précise leur valeur énergétique, l'exposé critique de questions actuellement à l'ordre du jour, telles que l'utilité des sucres, la valeur alimentaire de l'alcool, le rôle des substances minérales, le régime lacté et les diverses façons de le mitiger suivant les indications. Cette partie est complétée par une revue des intoxications alimentaires et de leur mécanisme.

Dans une seconde partie sont développées une série de questions se rattachant aux divers actes digestifs et à leurs déviations pathologiques. Les sujets plus particulièrement traités sont : la sécrétion salivaire, les infections de la bouche et du pharynx, les sécrétions et fermentations gastriques, les mouvements de l'intestin, ses sécrétions, ses microbes et ses poisons. On y trouve l'exposé des nombreuses recherches personnelles que l'auteur a faites sur ces parties de la pathologie expérimentale, et dont plusieurs ont été publiées dans ces *Archives*. Nous citerons notamment celles sur les réflexes salivaires, les mycoses buccales, la bactériologie des angines, l'occlusion du pylore, les mouvements de l'intestin, la toxicité du contenu intestinal, l'occlusion expérimentale de l'intestin et les troubles qu'elle engendre, la mucinase et la pathogénie de l'entérite muco-membraneuse, l'appendicite expérimentale.

Toutes ces questions, d'apparence si compliquée, sont exposées avec la plus grande clarté, en un style sobre et sans surcharge de citations bibliographiques. Les démonstrations sont appuyées sur des expériences typiques et s'enchaînent dans un ordre parfait. L'auteur donne ainsi, sans fatigue pour le lecteur, l'état actuel de nos connaissances,

non sans indiquer les points encore obscurs et les recherches à faire pour les élucider. A chaque page, les données expérimentales sont appliquées à la clinique et à la thérapeutique. Aussi le praticien y trouvera-t-il, outre l'intérêt qui s'attache au progrès de la théorie, maints renseignements d'une utilité journalière pour le diagnostic ou le traitement : par exemple, pour la diététique alimentaire, le diagnostic bactériologique des angines, le traitement de l'hyperchlorhydrie, l'examen du contenu stomacal, la thérapeutique de l'entérite muco-membraneuse.

C. A.

Recherches expérimentales sur le diabète et la glycogénie, par G. Lafon. 1 vol. in-8 de 200 pages. Bordeaux. Imprimerie Pech et Cie, 1906.

L'auteur de ce travail a étudié la nutrition dans le diabète chez l'homme et chez le chien. Ses expériences chez l'animal ont porté sur le chien spontanément diabétique, ou rendu artificiellement diabétique par l'extirpation de pancréas, ainsi que sur la glycosurie phloridzique, Il a déterminé les combustions respiratoires et le quotient respiratoire, l'élimination azotée et le rapport azoturique, enfin la glycosurie, en tenant compte des ingesta, de manière à apprécier l'utilisation des hydrates de carbone et la formation du sucre aux dépens de l'albumine et des graisses.

Les combustions respiratoires ne sont pas diminuées dans le diabète et l'alimentation carnée accroît la consommation d'oxygène, par suite de la formation de sucre aux dépens de l'albumine. Le quotient respiratoire est abaissé à cause de l'utilisation du sucre.

L'azoturie résulte de l'inaptitude de l'organisme à faire des réserves d'albumine. Quant au rapport azoturique, il reste à peu près normal.

Le sucre excrété provient des hydrocarbonés, des albumines et accessoirement des graisses de l'alimentation; dans les cas graves et dans le diabète pancréatique expérimental, il dérive aussi de la destruction des albumines des tissus.

Parmi les hydrates de carbone, c'est le glycose qui est inutilisé; le lévulose, le galactose sont utilisés en proportion notable, et de même le saccharose et le lactose qui se dédoublent en glycose et en lévulose ou galactose sont aussi utilisés en une certaine proportion. (Rappelons à ce propos notre travail paru dans ces *Archives* en novembre 1898, sur les sucres chez les diabétiques.)

La formation du glycose aux dépens de l'albumine alimentaire résulte d'une oxydation incomplète des produits de la digestion de l'albumine et a lieu vraisemblablement dans le foie.

Les deux faits essentiels qui caractérisent le diabète, à savoir l'inu-

tilisation du glycose et l'exagération de l'azoturie, paraissent dépendre d'une même cause : l'instabilité de l'albumine, due elle-même soit à la suppression de la sécrétion interne du pancréas, soit à une intoxication (phloridzine), soit à une influence nerveuse.

Comme application thérapeutique, il importe d'obtenir dans le diabète l'équilibre énergétique, en évitant l'excès de l'ingestion azotée et en donnant les hydrocarbones les mieux utilisables.

C. A.

Les poisons de l'intestin, par A. Le Play. 1 vol. in-8 de 140 pages. Paris, 1906. G. Steinheil, éditeur.

En injectant à des animaux, après tyndalisation, des matières intestinales de nouveau-nés normaux ou atteints de gastro-entérites, et de lapins ayant subi des ligatures du cæcum, l'auteur a provoqué une série de troubles dont il a fait une étude détaillée et fort intéressante, sous la direction du professeur Charrin.

L'un des résultats les plus saillants est l'insuffisance ou l'arrêt de développement, comparable à celui des sujets athrepsiques et dont l'auteur publie des photographies très démonstratives. Les os présentent des courbures et des nouures comme dans le rachitisme.

Il existe, en outre, des lésions de la plupart des viscères, surtout du foie et des reins.

Les substances nocives sont de deux sortes, les unes solubles, les autres insolubles dans l'alcool : ces dernières sont les plus toxiques.

La région iléo-cæcale de l'intestin est celle dont le contenu est le plus toxique et le plus riche en microbes putrides. C'est elle également qui résorbe le plus de produits nuisibles, et qui présente dans sa structure les dispositions protectrices les plus efficaces de l'épithélium et des cellules lymphatiques, éléments qui interviennent activement dans la défense de l'organisme contre les poisons intestinaux.

C. A.

Du rôle des substances minérales en biologie, par A. Le Play. 1 vol. in-8 de 135 pages. Paris, 1906. G. Steinheil, éditeur.

L'importance des matières minérales dans la vie de l'organisme a été bien mise en évidence, dans ces dernières années, grâce aux données fournies par la chimie physique. M. Le Play, dans sa thèse inaugurale, a passé en revue les travaux faits sur cette question, en étudiant

successivement les propriétés physico-chimiques des substances minérales, leur action sur les milieux et les cellules de l'organisme, leur rôle dans la régulation des humeurs.

Une seconde partie de son travail renferme les recherches personnelles auxquelles il s'est livré, dans le laboratoire du professeur Charrin, sur l'action des matières minérales dans les processus morbides. Les variations de la minéralisation déterminent dans les tissus des altérations morphologiques. En proportion minime ces substances exercent une action favorable, augmentant l'état bactéricide des humeurs, la formation des alexines, des agglutinines. Mais leur excès a des effets fâcheux, qui résultent d'un mécanisme complexe : elles altèrent les cellules, troublent le fonctionnement des organes, modifient les éliminations, agissent sur l'excitabilité du névraxe.

C. A.

Le Gérant : Pierre Auger.

19e Année. Mars 1907. N° 2.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

CONSTITUTION CHIMIQUE DU BACILLE DE KOCH ET DE SA SUBSTANCE UNISSANTE

SES RAPPORTS AVEC L'ACIDO-RÉSISTANCE

PAR MM.

Jules AUCLAIR et **Louis PARIS**
Médecin des hôpitaux

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR J. GRANCHER)

(PLANCHE V)

I. — DÉGRAISSAGE DU BACILLE DE KOCH

Un certain nombre d'auteurs se sont occupés du dégraissage du bacille de Koch et ont indiqué des méthodes différentes conduisant à des résultats également différents.

Suivant les réactifs employés, ils ont pu dissoudre telle ou telle partie des principes adipo-cireux, mais n'ont pas réalisé leur extraction complète. Comme nous le démontrerons d'ailleurs plus loin, ils manquaient d'éléments d'appréciation à ce sujet, le critérium sur lequel ils s'appuyaient devant être révoqué en doute. Sous le nom de bacilles dégraissés, on a donc présenté des échantillons plus ou moins privés de certains de leurs principes gras, mais jamais

d'une façon absolue. Seul, Ciaccio nous paraît avoir réalisé un dégraissage parfait, mais il a opéré surtout au point de vue bactérioscopique, et n'a agi que sur une très faible quantité de bacilles fixés sur une lame.

D'après nous, le terme de dégraissage doit être réservé à l'*extraction complète* de *toutes* les substances grasses ou cireuses du bacille de Koch.

Nous avons employé des dissolvants classiques et des appareils connus dans tous les laboratoires, mais nous nous sommes efforcés de les utiliser d'une façon rationnelle et sous un contrôle constant.

Seul, l'emploi *successif*, pendant un temps prolongé, de *plusieurs* dissolvants spécifiques permet de réaliser le dégraissage total du bacille de Koch.

Nous nous sommes arrêtés à la technique suivante :

Nous employons des cultures sur bouillon, de bacille tuberculeux humain virulent, bien développées et âgées de six semaines environ. Ces cultures sont utilisées, soit vivantes, soit tuées par la chaleur ou la lumière.

La stérilisation par la chaleur est réalisée en portant les ballons à 105°, pendant cinq minutes, à l'autoclave, ou à 100° dans la vapeur fluente, pendant dix minutes.

La stérilisation par la lumière est obtenue en exposant les bacilles, pendant plusieurs heures, aux rayons directs d'un soleil d'été. Straus[1] indique que dans ces conditions deux heures suffisent à tuer les cultures. Koch avait déjà montré que la lumière a une action bactéricide sur son bacille, et que le temps nécessaire pour arriver à ce résultat varie entre quelques minutes et quelques heures, suivant l'épaisseur du voile et l'intensité de la lumière.

Les cultures sont jetées sur un filtre de papier Chardin et lavées à l'eau distillée, jusqu'à ce que celle-ci passe limpide; les bacilles recueillis sont émulsionnés dans l'eau distillée et stérilisée, puis portés pendant vingt-quatre heures à l'étuve à 38°, afin de dissoudre les albumines et les albumoses contenues dans le bacille. Après filtration, l'opéra-

1. STRAUS. *La tuberculose et son bacille*, p. 220.

tion est répétée avec une solution stérilisée, à 10 p. 100 de chlorure de sodium qui enlève les globulines. Dans le cas où les cultures sont tuées par la chaleur, les albumines et les globulines sont coagulées et retenues dans les corps bacillaires ; seules, les albumoses restent diffusibles dans ces conditions.

Les bacilles sont recueillis, lavés et essorés, puis portés encore humides dans le panier d'un digesteur Châtelain, entre deux couches de coton de verre maintenu par un treillis métallique. (Voir fig. 1.)

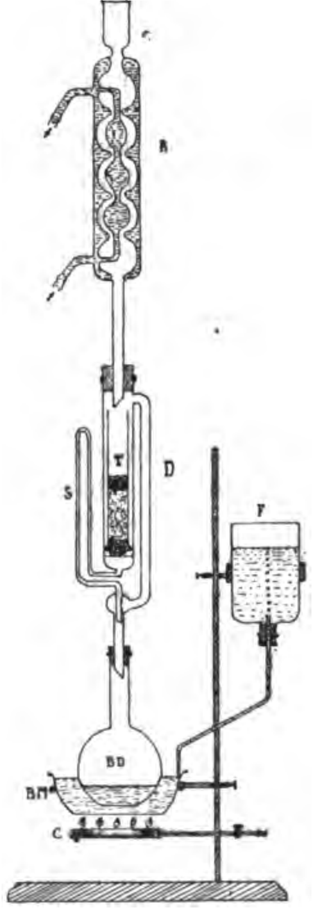


Fig. 1. — Digesteur, réduction au 1/6e.

K — réfrigérant Châtelain à double circulation d'eau,
D — Digesteur Châtelain ; S — siphon ; T — tube intérieur perforé, reposant sut une grille de platine, et contenant entre deux bourres de coton de verre, maintenues par une toile de platine, la masse bacillaire ;
BD — ballon contenant le dissolvant ;
C — Couronne à gaz ;
BM — bain-marie dont le niveau est maintenu constant grâce au flacon F.

L'appareil est disposé de telle façon que la température ne dépasse jamais 35° dans la chambre d'épuisement. Le liquide provenant du réfrigérant à reflux, siphonne en traversant la masse bacillaire, dès qu'il a atteint une hauteur déterminée. Une faible quantité de ce liquide permet ainsi, par un renouvellement constant, de réaliser un épuisement parfait.

Le premier dissolvant employé est constitué par de l'alcool à 95°. Arrivé au contact des bacilles humides, il s'hydrate et dissout les matières solubles dans l'alcool faible; puis peu à peu, les bacilles cèdent leur eau au contact d'alcool fort toujours renouvelé, et, lorsqu'ils sont complètement déshydratés, aban-

donnent les substances solubles seulement dans l'alcool à 95°. Cette opération revient en somme à épuiser la masse bacillaire par une série d'alcools à degré progressivement croissant.

L'alcool dissout la matière colorante jaune rougeâtre à laquelle les cultures doivent leur teinte, et une grande partie des principes adipo-cireux, mais se montre incapable, quelque temps qu'on le laisse agir, d'en dissoudre la totalité.

A l'action de l'alcool, succède celle de l'éther, puis du chloroforme. On laisse chaque dissolvant agir en moyenne pendant une durée de quatre jours.

Avant de passer au suivant, on s'assure que le liquide en expérience ne dissout plus rien, grâce à la manœuvre que nous allons indiquer.

On arrête la distillation, quand on voit l'appareil prêt à siphonner, et on laisse séjourner pendant quelques heures le liquide sur les bacilles. Lorsque l'on juge la diffusion suffisante, on recueille, au moyen d'une pipette, 10 cc. de ce liquide qu'on évapore avec précaution sur un verre de montre. S'il n'y a pas de résidu, on peut passer à un autre dissolvant. s'il y a un résidu, on doit continuer l'épuisement jusqu'à ce qu'on arrive au résultat désiré.

Lorsque le dernier dissolvant employé, le chloroforme n'abandonne plus rien sur le verre de montre, l'opération est terminée; les bacilles sont alors complètement dégraissés.

Il peut arriver que même après un épuisement prolongé, le dissolvant en expérience laisse, sur le verre, de légères stries; il faut alors incriminer les impuretés du produit fourni par le commerce et vérifier si l'on obtient un résidu en évaporant une même quantité du liquide neuf, prise comme témoin.

L'alcool dissout la matière colorante, une lécithine précipitable par l'acétone et le chlorure de cadmium en solution alcoolique, des acides gras, des substances alcaloïdiques donnant avec le chlorure de platine des sels doubles bien cristallisés. La lécithine obtenue fournit, comme toutes les lécithines, par saponification, un alcaloïde et, par incinération dans une capsule de platine, un charbon acide dont les

eaux de lavage donnent avec le molybdate d'ammoniaque un précipité jaune de phospho-molybdate.

L'éther dissout des graisses neutres et une certaine quantité de substances analogues à la cholestérine; le chloroforme dissout la plus grande partie de ces dernières et des principes cireux encore mal définis.

Nous nous proposons d'ailleurs de reprendre plus tard en détail l'étude de toutes ces substances.

Nous avons tenu à nous rendre compte de la valeur, en tant que dissolvant, de l'éther de pétrole employé par certains auteurs, notamment Vallée[1], Babes et Cantacuzène[2]. Vallée a utilisé son action dans un appareil à oscillations contenant des billes de verre; Babes et Cantacuzène l'ont employé dans un tube de Soxhlet. D'autres auteurs s'en sont tenus à la simple macération. Or, quelles que soient les conditions physiques dans lesquelles on fasse agir l'éther de pétrole, celui-ci se révèle comme le dissolvant le moins énergique; son action, à vrai dire est assez rapide, et sa capacité de saturation assez grande, mais il laisse inattaqués les deux tiers environ de la gaine cireuse du bacille de Koch.

Après dessiccation dans le vide, en présence d'acide sulfurique, nous avons pesé 8gr,180 d'une culture sur bouillon de bacilles tuberculeux humains, que nous avons introduits dans un appareil à épuisement, avec de l'éther de pétrole. (Point d'ébullition 78°.)

Après avoir constaté que ce dernier n'enlevait plus rien à la masse bacillaire, nous l'avons traitée successivement par l'alcool, l'éther et le chloroforme, et nous avons pu voir que chacun de ces liquides entraînait des substances dissoutes, dont nous avons déterminé les poids respectifs, après évaporation des solvants dans une capsule tarée.

	gr.
Poids des bacilles en expérience	8,180
— de l'extrait hydrocarburé (éther de pétrole)	0,945
— — alcoolique	0,467
— — éthéré	1,225
— — chloroformé	0,130

1. Vallée, Bacilles tuberculeux dégraissés. *C. R. de la Soc. de Biologie* tome IX, 1905, n° 22, p. 1020.

2. Babes et Cantacuzène, *Annales de l'Institut Pasteur*, nov. 1905, p. 699.

On a donc $2^{gr},767$ de matières adipo-cireuses totales, soit 33,826 p. 100 de la masse bacillaire, pour l'échantillon traité.

Ces 33,826 p. 100 se répartissent ainsi :

	P. 100.
Extrait hydrocarburé.	11,552
— alcoolique	5,709
— éthéré.	14,975
— chloroformé	1,589

On doit remarquer que dans le dégraissage par le procédé que nous avons exposé plus haut, les $0^{gr},945$ dissous par l'éther de pétrole viennent s'ajouter aux $0^{gr},467$ dissous par l'alcool, ce qui donne pour ce dernier 17,260 p. 100, soit plus de la moitié des substances adipo-cireuses totales. Par contre, l'éther de pétrole n'en dissout et ne peut en dissoudre que le tiers environ. De même, les chiffres indiqués pour l'éther et le chloroforme ne sont que relatifs, et chacun de ces dissolvants employé isolément fournirait un pourcentage beaucoup plus élevé, mais ils se montrent incapables, quelque temps qu'on les laisse agir, d'enlever la totalité des graisses.

De plus, nous avons constaté que, *in vitro*, à la température ordinaire, l'éther de pétrole se montre impuissant à dissoudre la totalité des extraits alcoolique, éthéré et chloroformé; il reste toujours un résidu insoluble. D'ailleurs, si l'on verse de l'éther de pétrole dans une solution d'extrait chloroformé, par exemple, on détermine la formation d'un précipité, alors que le mélange d'éther de pétrole et de chloroforme ne contenant aucune matière en dissolution reste d'une limpidité parfaite.

Quant au procédé d'agitation mécanique employé par Vallée, il peut favoriser la dissolution par la division des masses bacillaires, mais il ne peut rendre solubles, dans l'éther de pétrole, des substances qui ne le sont pas. Nous avions l'intention de procéder à des pesées sur les bacilles traités par cette méthode, mais nous n'avons pu donner suite à cette idée, l'émulsion formée passant à travers tous les filtres. D'ailleurs, lorsqu'on recueille les bacilles séparés par

centrifugation, ceux-ci encore humides d'éther de pétrole se recouvrent, par évaporation du dissolvant, d'une mince couche de substance dissoute, de sorte que, même la séparation complète des matières solubles dans ces conditions apparaît comme difficile à réaliser.

Hammerschlag[1], dans des recherches faites sous la direction de Nencki, a dégraissé des bacilles par l'alcool et l'éther, et a constaté qu'ils contenaient 27 p. 100 de leur poids de substances grasses. Il est vraisemblable que l'écart avec les 33,826 p. 100 que nous avons trouvés ne tient pas à l'insuffisance du dégraissage (l'écart dû à cette cause devant être de 1 1/2 p. 100 environ), mais bien plutôt à la différence entre les échantillons dégraissés. Nous sommes autorisés à croire en effet que toutes les cultures n'ont pas la même teneur en matières grasses et que celle-ci varie suivant les conditions du développement.

II. — LA MATIÈRE UNISSANTE

Lorsqu'on dépose avec précaution une parcelle du voile tuberculeux recueilli à la surface d'une culture sur bouillon, et qu'après séchage à l'air libre et fixation par la chaleur, on colore par le liquide de Ziehl, on voit que les bacilles sont disposés en arabesques et que le grand axe de ces bacilles est à peu près parallèle à celui des sinuosités de la colonie. Toutefois, au lieu de se présenter accolés les uns aux autres, les bacilles sont séparés par des espaces libres remplis d'une substance légèrement granuleuse qui, après action des acides et de l'alcool absolu, conserve une légère coloration rose (voir fig. 8, pl. V). Signalé par Koch et par Straus[2], sous le nom de matière unissante, ce ciment interbactérien explique la consistance, la cohésion et l'élasticité que présentent à un degré si remarquable les cultures du bacille de Koch.

Nous avons constaté que cette matière n'est dissoute

1. Hammerschlag, *Bacteriologisch-chemische Untersunchungen über Tuberkelbacillen* (*Sitzungs-Ber. d. K. Acad. d. Wissensch.*, Wien, 13 déc. 1888).
2. Straus, *La tuberculose et son bacille*, p. 185.

ni par les solvants des albuminoïdes, ni par ceux des graisses, ni même par ceux de la substance protoplasmique du bacille. Absolument insensible à l'action de tous ces réactifs, la substance unissante n'est pas davantage soluble à l'ébullition, dans la potasse caustique, en solution à 10 p. 100. Toutefois, on remarque, dans ces conditions, qu'elle subit une augmentation de volume considérable et devient très granuleuse (voir fig. 3, pl. V). Au cours de cette opération, la plupart des bacilles abandonnent le ciment interbactérien et s'émulsionnent dans le liquide; impossibles à séparer par filtration sur papier, à travèrs les pores duquel ils passent aisément, on les recueille par centrifugation (voir fig. 4, pl. V). Après coloration, ces bacilles se montrent légèrement gonflés par la potasse, mais à un degré beaucoup moindre que la matière unissante.

Cette résistance à l'action des alcalis caustiques et ce gonflement du ciment interbactérien nous ont induits à penser qu'il s'agissait peut-être là d'une hydrocellulose.

Cette hypothèse a été confirmée par l'expérience. Traitée par l'acide sulfurique et l'eau iodée, la matière unissante prend une coloration bleue, réaction caractéristique des celluloses (voir fig. 6, pl. V). Ce fait, quoiqu'un peu inattendu, ne doit pas nous surpendre, car il n'est pas unique dans les annales de la bactériologie.

M. Durin [1] avait déjà montré qu'une hydrocellulose prend naissance par un processus de fermentation dans le jus de betterave. Ce processus est indépendant des fermentations visqueuses ou muqueuses et se reproduit autant de fois qu'on réensemence dans des solutions sucrées.

M. Brown [2] reprenant ces expériences a montré qu'en ensemençant un ferment acétique composé de bactéries d'une longueur de 2 μ, à l'état de culture pure, dans des solutions sucrées (dextrose, lévulose, mannose), on reproduit des colonies semblables, mais enrobées dans un milieu collecteur de cellulose.

Dans ces expériences, la cellulose se forme aux dépens

1. Durin, *C. R. Acad. des Sciences*, 82, 1078, 83.
2. Brown, *Chem. Soc.*, 49, 432.

du sucre ; dans le cas du bacille tuberculeux, il est vraisemblable qu'elle prend naissance, sinon aux dépens du glucose, du moins par condensation d'hydrates de carbone à poids moléculaire peu élevé existant dans le bouillon.

La nature cellulosique de la substance unissante du bacille tuberculeux explique la difficulté qu'on éprouve à diviser les cultures, ainsi que la sensation spéciale d'élasticité ressentie en écrasant des bacilles, sensation analogue à celle que fournit du liège râpé.

On peut se demander si cette cellulose est bien une cellulose typique et non pas un pseudo-cellulose analogue à celle des champignons.

Ces pseudo-celluloses étudiées par Gibson[1], Hoppe Seyler[2], Winterstein[3] et surtout par Fischer[4], contiennent de l'azote et représentent, d'après Fischer, un terme de passage entre les hydrates de carbone et les protéides.

Dans un prochain travail, nous déterminerons la composition de la cellulose du bacille de Koch et nous établirons la façon dont elle se comporte en présence des différents réactifs.

III. — ACIDO-RÉSISTANCE DU BACILLE DE KOCH

Actuellement, l'acido-résistance du bacille de Koch est attribuée à une réaction colorante spécifique des substances adipo-cireuses. Or, de nombreuses expériences nous ont démontré que cette opinion à peu près universellement admise n'était point l'expression de la vérité.

En fait, l'acido-résistance du bacille tuberculeux n'est pas fonction des seules matières adipo-cireuses, mais appartient en propre, à des degrés variés, à toutes les parties constitutives du bacille de Koch.

C'est en cherchant à vérifier le dégraissage parfait du bacille, que nous avons été conduits à cette constatation.

1. Gibson, *Bull. Soc. Chim.*, (3) 11, 1109.
2. Hoppe Seyler, *D. Chem. Ges.*, 22, 3329.
3. Winterstein, *D. Chem. Ges.*, 27, 3113.
4. Fischer, *D. Chem. Ges.*, 19, 1920.

Nous avons pu nous convaincre expérimentalement que des bacilles dégraissés pendant quatre mois, par la méthode que nous avons exposée plus haut, ne contenaient plus de substances adipo-cireuses, et conservaient encore leurs propriétés acido et alcoolo-résistantes (fig. 1, pl. V).

Déjà, Straus avait noté le fait. « On a beau, dit-il, chauffer des bacilles tuberculeux dans la lessive de soude additionnée d'alcool, ils continuent à se colorer comme auparavant par la méthode d'Ehrlich. Ils ne doivent, par conséquent, pas cette réaction caractéristique à une enveloppe ou à un contenu graisseux[1]. » Plus loin, Straus revient sur cette manière de voir, et, dominé sans doute par les idées régnantes, aboutit à des conclusions différentes de celles qu'il avait primitivement adoptées. Ce nouveau passage est tout entier à citer : « Les bacilles conservent leur forme, malgré l'action de l'éther et de l'alcool et celle de la solution de potasse ; mais à la suite de l'action de cette dernière, ils perdent leur colorabilité par la méthode d'Ehrlich ; ils continuent à se colorer par la solution anilinée de violet de gentiane ou par le liquide fuchsiné de Ziehl, mais cette coloration ne résiste pas à l'action des acides forts. La lessive de potasse a donc extrait du corps du bacille la substance qui retient la matière colorante et qui résiste à l'action des acides[2]. »

Il est difficile de comprendre comment Straus, après avoir entrevu la vérité, dans une première partie de son ouvrage, se rallie ensuite à une opinion diamétralement opposée à celle que lui avaient indiquée ses recherches personnelles. La seule explication plausible réside probablement dans le fait que ce sagace expérimentateur, dominé par la doctrine courante et les résultats d'Hammerschlag, aura momentanément oublié ses propres constatations.

Plus récemment, Ciaccio[3] avait constaté, après dégraissage, l'acido-résistance du bacille de Koch, il s'était préalablement assuré que les bacilles ainsi traités ne contiennent plus de matières grasses colorables par le Soudan III.

1. Straus, *loc. cit.*, p. 161.
2. Id. *loc. cit.*, p. 230.
3. Ciaccio, De l'acido-résistance du bacille de Koch. *C. R. de la Société de Biologie*, 24 mars 1906.

Dans sa communication au Congrès de la tuberculose de 1905[1], Behring avait aussi indiqué que les bacilles tuberculeux dégraissés résistaient à la décoloration par les acides, mais il avait donné de ce fait une interprétation incomplète en l'attribuant à une propriété de la matière protoplasmique. Nous avons pu, en effet, isoler le protoplasma du bacille de Koch, sans modifier ses propriétés chimiques par les réactifs employés, et nous avons constaté qu'il est acido-résistant. Mais si, après l'extraction de la matière protoplasmique, on fait bouillir le résidu bacillaire dans un grand excès de potasse caustique à 2 et même 10 p. 100, pour assurer la dissolution complète des dernières traces de matières albuminoïdes et de matières grasses, on constate que le squelette cellulosique. qui seul reste inattaqué, se montre extrêmement acido-résistant, même après action prolongée de l'acide azotique au tiers et de l'alcool absolu (fig. 3). Dans ce cas, beaucoup de bacilles séparés de leur substance unissante s'émulsionnent dans le liquide et passent à travers le filtre. Recueillis par centrifugation, après un séjour de vingt-quatre à quarante-huit heures dans la solution de potasse caustique à 2 p. 100, et colorés par le liquide de Ziehl à chaud ou à froid (vingt-quatre heures), ils résistent à la décoloration par les acides et l'alcool absolu (fig. 4, pl. V).

Le contrôle répété de ces expériences, et toujours avec des résultats identiques, nous avait déjà fait supposer que le bacille de Koch devait garder son acido-résistance, quel que soit le dissolvant employé pour extraire la matière adipocireuse et les conditions de son action. Nous avons constaté en effet que, soumis à l'épuisement par l'éther de pétrole, soit dans le digesteur, soit dans l'agitateur mécanique à billes, les bacilles tuberculeux traités par le liquide de Ziehl ne se décoloraient point par les acides. On comprend ainsi difficilement qu'on ait pu faire de la perte de l'acido-résis-

1. Von Behring, Congrès int. de la tuberculose, 1905. Communication faite en séance plénière.

2. Ce nouveau travail sur le protoplasma du bacille de Koch fera incessamment l'objet d'une note à l'Académie des Sciences, et paraitra *in extenso* dans un des prochains numéros des *Archives de médecine expérimentale*.

tance un critérium de dégraissage parfait. Peut-être pourrait-on expliquer cette opinion de la façon suivante : les masses bacillaires soumises à la trituration dans l'appareil à billes se composent de deux parties : les bacilles proprement dits et la substance qui les unit. Alors que les bacilles s'émulsionnent simplement dans les liquides, le ciment interbactérien (matière unissante) se trouve au contraire finement fragmenté, et dans une préparation microscopique peut en imposer pour des corps bacillaires. Or, la substance unissante, qui après action des acides reste très légèrement colorée, est placée dans la préparation, à côté de bacilles acido-résistants, quelquefois en très petit nombre, et peut de ce chef donner lieu à une fausse interprétation.

La conclusion générale qui se dégage de tous les faits que nous venons d'exposer, c'est que l'acido-résistance du bacille de la tuberculose n'est pas la propriété exclusive d'une substance ou d'un groupe de substances de ce micro-organisme. Elle appartient à tous les principes constituants du bacille de Koch envisagés individuellement. Chacun d'eux, matières adipo-cireuses, protéine protoplasmique, cellulose, traité par la méthode d'Ehrlich, reste coloré. Sans doute, on peut noter des nuances dans l'acido-résistance de ces diverses parties, et, le protoplasma possède cette propriété au moindre degré, mais elle reste encore très marquée, surtout dans les préparations colorées avec le liquide de Ziehl à froid (24 heures) (fig. 7, pl. V). *Aussi est-il permis de dire que la réaction colorante du bacille de Koch est faite de la somme des réactions colorantes de chacune de ses parties constitutives.*

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer l'acido-résistance du bacille de Koch. La plupart n'ont qu'un interêt rétrospectif; on en trouvera la critique dans le livre de Straus[1]. Celle qui attribuait cette propriété à une gaine de matières grasses entourant le corps du micro-organisme, ne saurait exprimer qu'une partie de la vérité devant les résultats histo-colorants que nous avons constatés.

1. Straus, *loc. cit.*, p. 155 et suiv.

A notre avis, l'acido-résistance du bacille de la tuberculose résulte de la double constitution chimique et physique de ce micro-organisme. Au point de vue chimique, en effet, les trois groupes de substances dont il est essentiellement formé : matières adipo-cireuses, protéines constituant le protoplasma et cellulose, prennent individuellement la réaction d'Ehrlich. Or, nous avons pu nous assurer, au cours de nos recherches, que des substances identiques dans leur composition chimique, mais non extraites du bacille tuberculeux, étaient également acido-résistantes. Toutefois, la nature des principes constituants du bacille tuberculeux ne paraît pas expliquer à elle seule son acido-résistance, il faut y joindre l'état physique sous lequel se présentent ses diverses parties constitutives. Substances adipo-cireuses, matière protoplasmique, cellulose se trouvent en effet dans un état de condensation extrêmement accusé. Il en résulte que lorsqu'on soumet à l'action des colorants le bacille de Koch, ceux-ci ne pénètrent que fort lentement, à moins d'y être aidés par certaines influences : chaleur, acide phénique, huile d'aniline. Mais la teinte effectuée, si on fait agir les décolorants habituels : acides dilués, alcool absolu, ils imbibent eux-mêmes lentement la matière constituante du bacille ; et la résistance à la décoloration du micro-organisme, par les acides, devient le corollaire obligé de sa résistance à la pénétration des matières colorantes. On peut conclure de cette explication que la réaction colorante du bacille de Koch ne présente pas, à proprement parler, de caractère spécifique et que tout corps microbien ou autre, qui serait composé de matières analogues au micro-organisme de la tuberculose et dans un état de condensation semblable, deviendrait de ce fait acido-résistant.

Il ne faut pas oublier non plus que le bacille de Koch se teint par les matières colorantes habituelles, ainsi que l'a indiqué Straus[1] ; il suffit pour cela de faire agir plus longtemps le principe colorant. Straus a montré également que le bacille de la tuberculose coloré par les liquides d'Ehrlich

1. Straus, *loc. cit.*, p. 158.

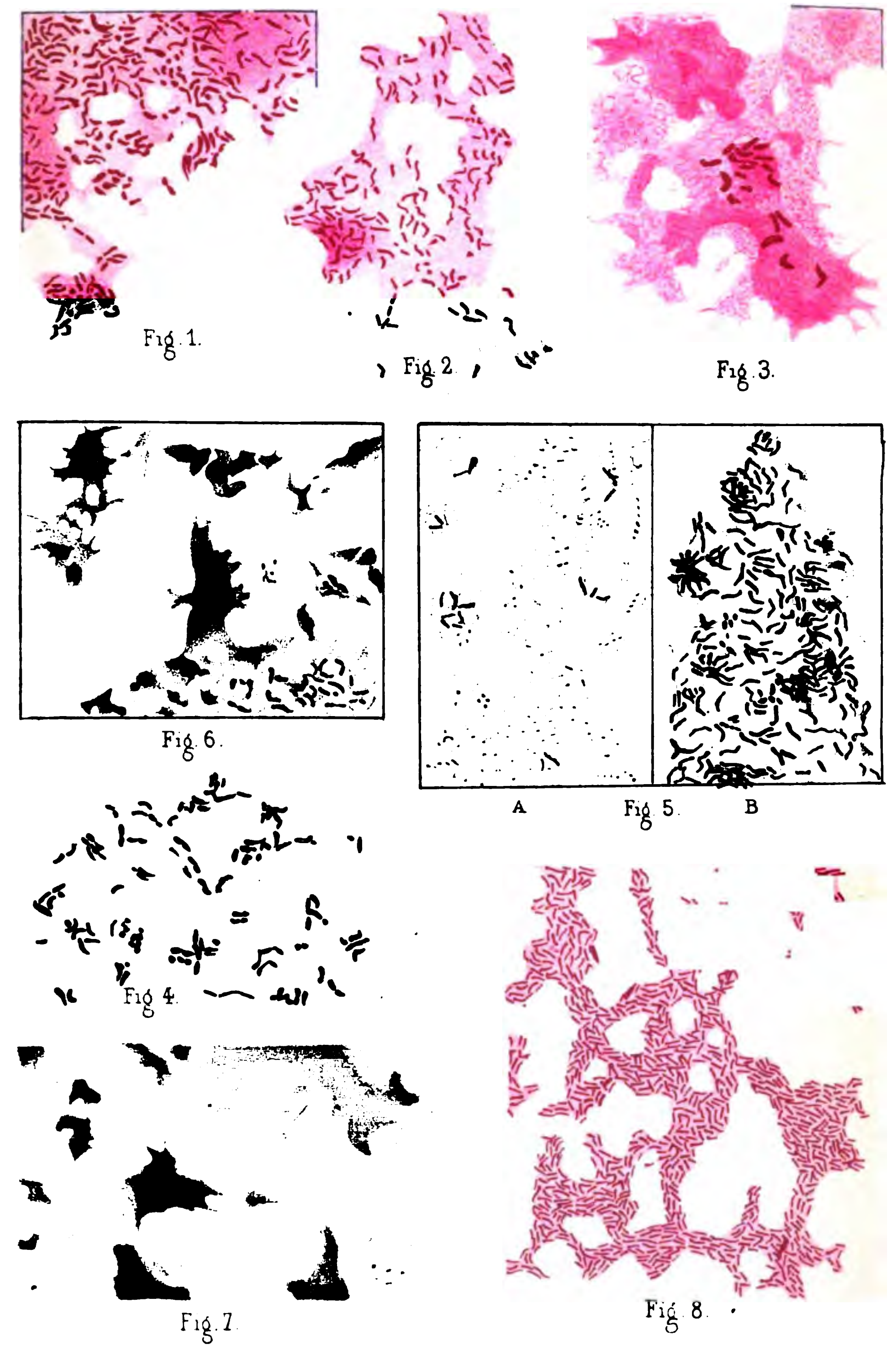
Fig. 6. — Même grossissement.

Coque cellulosique du bacille et matière unissante traitées par l'acide sulfurique et l'iode; réaction bleue caractéristique de la cellulose.

Fig. 7. — Oc. 6, obj. apochr. im. 3 mm, apert 1,30 (*Zeiss*).

Protéine protoplasmique isolée et colorée par la méthode de Ziehl.

Fig. 8. — Fragment de pellicule de culture sur bouillon (bacilles aviaires) fixé dans sa forme, coloré par la méthode de Ziehl; la substance unissante interposée entre les bacilles est plus faiblement colorée. Quelques formes renflées en massue (d'après Straus).



Masson et Cie éditeurs
V.P
Imp. L. Lafontaine, Paris

II

ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE ET BACTÉRIOLOGIQUE D'UNE MALADIE DITE DE MADURA[1] A FORME NÉOPLASIQUE

PAR

M. J. BRAULT

Professeur de clinique des maladies des pays chauds et des maladies syphilitiques et cutanées à l'École de médecine d'Alger.

(PLANCHE VI)

Dans une communication à la Société de chirurgie, séance du 6 juin 1906, j'ai déjà fait connaître les particularités cliniques de cette observation ; je ne m'appesantirai donc ici que sur l'étude anatomo-pathologique et bactériologique de l'affection forcément un peu résumée dans mon premier mémoire.

Observation clinique très résumée. — Je tiens toutefois à rappeler en deux mots l'observation clinique.

L'indigène porteur de l'affection était un revendeur de poules, marchant fréquemment pieds nus, la tumeur sise à la face dorsale du pied gauche avait 9 centimètres de large et 12 centimètres de long, elle n'intéressait que les parties molles et simulait assez bien un fibro-sarcome[2].

La tumeur a été enlevée par nous et les points d implan-

1. Pour nous cette dénomination est défectueuse, en raison de la diffusion de la maladie dans le monde entier (voir la carte ici annexée).
2. Cette tumeur était à peu près indolente.

tation un peu diffus en avant ont été cautérisés, à plusieurs reprises, au nitrate d'argent et à la teinture d'iode. Le malade a suivi un traitement ioduré[1]; la cicatrisation a été obtenue en quelques semaines. Nous reproduisons d'ailleurs la photographie du pied après guérison; on voit en avant une dépression, c'est la place où a porté notre drainage, mais la cicatrisation est complète; elle s'est d'ailleurs parfaitement maintenue depuis.

Au point de vue clinique, les principaux traits intéressants de cette observation sont les suivants : 1° la forme néoplasique de la maladie; 2° le siège à la région dorsale du pied; 3° enfin l'intégrité du squelette[2].

Étude anatomo-pathologique et bactériologique

Étude macroscopique de la tumeur enlevée. — La tumeur qui pèse environ 250 grammes, présente à la coupe, à la fois des parties solides, couleur chamois clair, et des portions kystiques; les dimensions de ces dernières sont très variables, quelques-unes sont très petites, d'autres ont le volume d'une amande, l'une d'elles avait même une capacité que l'on peut comparer à un œuf de pigeon. Ces géodes contiennent un liquide muqueux, tantôt rougeâtre, tantôt gris sale; dans ce liquide nagent de nombreux grains. Ces grains arrondis sont blanchâtres, ils sont eux aussi de grosseur variable, les moyens ont sensiblement le volume d'une tête d'épingle ordinaire, on les comparerait assez volontiers à des grains de couscouss; assez cohérents, ils ne s'écrasent pas par la simple pression de la lamelle sur le porte-objet; si on veut y parvenir, il faut un peu insister, je dis un peu, car si on force la note, on fragmente par trop le mycelium.

Sur la partie culminante de la tumeur, là où la peau

1. Nous savons que ce traitement n'a pas eu de succès jusqu'ici, nous l'avons cependant employé parce qu'il s'agissait d'un cas peu avancé; d'ailleurs nous ne pouvons dire, d'une façon certaine, si ce médicament a été efficace.

2. Pour la partie clinique se reporter au Bulletin de la Société de chirurgie du 26 juin 1906, la communication faite à la séance du 6 n'a été publiée qu'avec la séance du 20 juin.

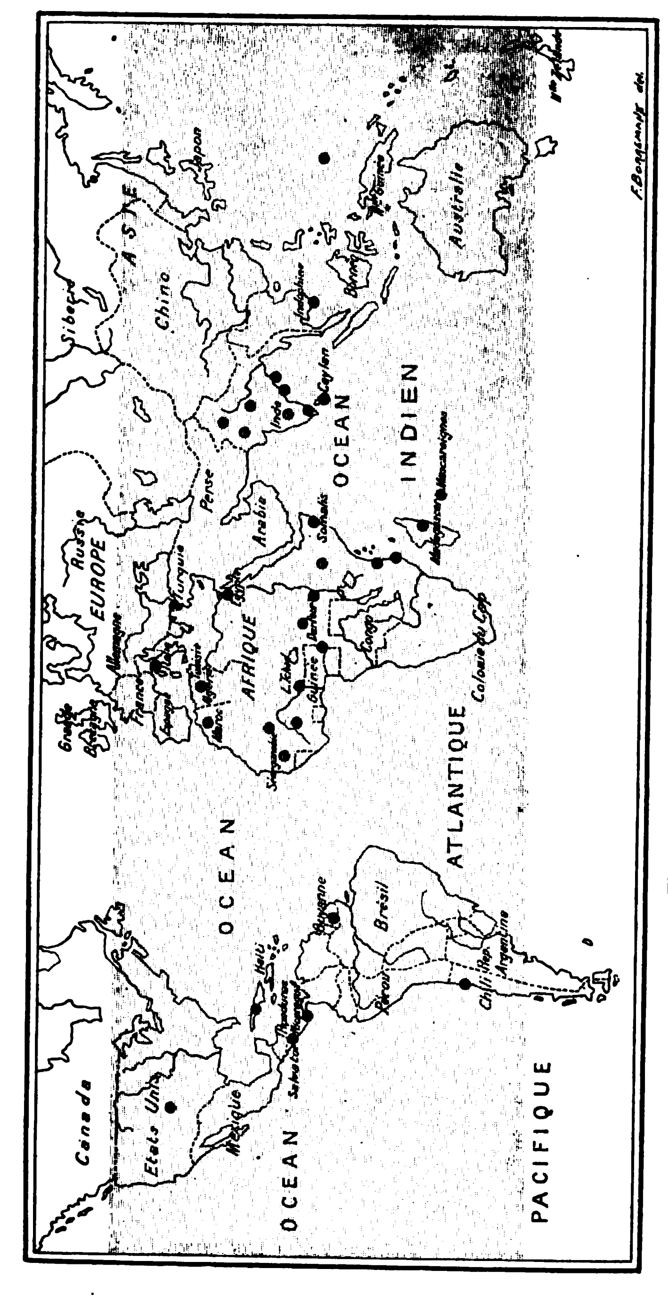


Fig. 1. — Distribution géographique du mycétome.

est adhérente, on remarque quelques pertuis entourés d'une peau quelque peu violacée, ces derniers orifices mènent dans des kystes ouverts où on trouve encore une sorte de magma rougeâtre.

Tel est, à l'œil nu, l'aspect général de ce faux néoplasme qui, en outre de ses grains pâles, présente une coloration qui intrigue immédiatement, je veux parler de la teinte xanthélasmique de ses portions charnues et aussi du contenu rougeâtre de quelques-unes de ses géodes.

Examen histologique

Grains[1]. — Le grain parasitaire grisâtre, étalé, fixé sur lame et coloré, soit par la thionine, soit par le violet phéniqué et le Gram, montre des amas de filaments assez grêles présentant par endroits un enchevêtrement inextricable. Dans les endroits plus clairs, on trouve au contraire des touffes de parasites que l'œil peut aisément dissocier[2]. On voit alors qu'il s'agit de filaments à dichotomie très nette; par places, les filaments sont renflés; tantôt, ils sont uniformément colorés, tantôt, en certains points, la matière colorante s'est inégalement fixée et ils semblent comme segmentés.

Pour mieux analyser la constitution des grains, il faut les durcir, les inclure et les couper. Ces coupes nous montrent que le centre du corpuscule est formé par une substance amorphe ou granuleuse ou par un feutrage de mycelium ayant toujours la forme filamenteuse, mais ayant perdu son affinité pour les colorants.

Autour de cette zone centrale, les filaments mycéliens franchement colorés forment une couronne d'autant plus dense qu'on se rapproche davantage de la périphérie du grain.

Enfin, à l'entour de cette broussaille mycélienne, dans certaines coupes heureuses colorées par le Gram avec reco-

1. Immédiatement après l'opération, la préparation extemporanée d'un grain m'a montré que j'étais bien en face d'une tumeur à streptothrix.

2. Pour étaler convenablement le grain, il faut presser légèrement, une seule fois et dans un seul sens.

loration du fond par la fuchsine diluée, on voit par places des filaments rayonnés que nous retrouverons sur les coupes des grains dans le parenchyme de la tumeur.

Coupe des tissus. — La coupe des grains est une chose délicate ; les coupes des tissus, traitées par le Gram, l'hématéine-éosine, le Van Gieson, la safranine anilinée, etc., nous ont permis de mieux déceler le processus.

A un très faible grossissement, surtout sur les coupes traitées par le Van Gieson, on distingue le bloc parasitaire formé d'un centre jaune clair, entouré d'une couronne fortement colorée en violet, le tout englobé dans une zone jaune pâle. (Voir les photographies microscopiques faites par notre préparateur M. Dida.) A un fort grossissement comme dans les coupes du grain isolé, le centre est formé de débris mycéliens morts, le feutrage vivace se trouve à la périphérie prenant assez fortement le Gram, et plus à l'extérieur encore on remarque la couronne complète des filaments radiés. Cette dernière zone est déjà infiltrée de cellules embryonnaires. La plupart du temps, autour du champignon, les tissus ont réagi et organisé leur défense. On distingue tout d'abord une couche de cellules jeunes, puis une couche de cellules épithélioïdes, parmi lesquelles se voit un certain nombre de cellules géantes. Les cellules épithélioïdes sont enfermées dans un tissu conjonctif très lâche, de plus en plus vasculaire, à mesure qu'on s'éloigne du centre.

L'épaisseur relative des diverses couches que nous venons de décrire est assez variable, il semble que plus le grain est développé et plus la zone claire intérieure est considérable, de même, plus le grain est vieux et plus les contours de la couche de mycélium vivace sont sinueux. La zone des filaments radiés présente, elle aussi, des irrégularités et se montre plus ou moins épaisse ; parfois même, dans l'étalement de la coupe elle se dissocie du mycélium sous-jacent.

Examen bactériologique

Des inoculations et des cultures ont été faites, et par nous dans notre laboratoire et à celui du Dey, par le Dr J. Tanton :

Inoculations. — Nos inoculations ont échoué comme celles de nos devanciers; lapins, cobayes ont présenté des nodules après inoculation de grains ou de cultures, mais ces nodules ont fini par se résoudre complètement. Nous avions fondé plus d'espoir sur l'introduction de grains dans la chambre antérieure de l'œil du lapin, mais après avoir semblé grossir, les grains sont entrés en régression et n'ont produit que des lésions réactionnelles banales.

Cultures. — Des ensemencements ont été pratiqués dans différents milieux après prélèvement aseptique dans les petites poches kystiques de la tumeur.

Milieux liquides :

Bouillon de foin. — Dans le bouillon de foin, les colonies se développent rapidement (48 heures à 3 jours) sous forme de grains à centre rougeâtre, rouillé, à zone périphérique grisâtre. Tantôt les grains adhèrent aux parois du tube, tantôt ils tombent au fond; le milieu n'est jamais troublé. Dans les cultures déjà un peu anciennes, on observe à la surface une sorte de pellicule pulvérulente[1].

Bouillon de bœuf peptonisé. — Dans le bouillon de bœuf ordinaire, les grains se développent moins vite et moins bien que dans le bouillon de foin, ils grossissent cependant et leur centre plus foncé s'entoure d'une masse blanche duveteuse; le bouillon reste limpide.

Bouillon glucosé. — Le développement du parasite est presque insignifiant.

Liquide ascitique. — En liquide ascitique, les grains restent blanchâtres, irréguliers, de tout petit volume et leur nombre augmente très faiblement.

Milieux solides :

Gélose foin[2]. — La culture se développe rapidement et devient luxuriante, tout d'abord grenue et blanchâtre, elle devient rosée par places, puis d'un rouge vif; quand la culture a vieilli, en certains endroits, sur le fond rouge, se détachent des petits cônes secs de couleur cendrée.

Gélose peptonisée. — Culture un peu moins rapide (5 à

1. Le bouillon brunit en vieillissant.
2. Nous ne saurions trop recommander ce milieu.

(J. Brault).



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

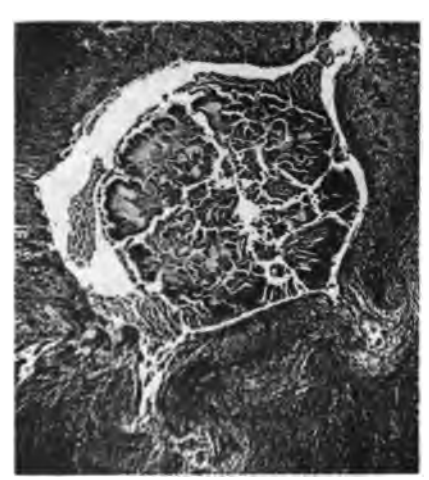


Fig. 4



Fig. 5

6 jours) et moins belle, elle se présente sous la forme d'un semis de grains blanchâtres qui donnent à la surface de la gélose un aspect sec et grenu. Au bout de quelque temps, quelques grains plus volumineux présentent en un point une teinte rougeâtre.

Gélose lactosée, glycérinée, mannitée. — Les cultures ont été nulles.

Gélatine peptonisée. — En gélatine peptonisée la culture est faible et peu rapide, elle se présente sous forme d'un piqueté blanc, le long de la strie d'ensemencement, il n'y a pas de liquéfaction.

Pomme de terre. — Sur la pomme de terre ordinaire, on voit des petites masses grisâtres, mûriformes et grenues, le milieu de culture ne change pas de couleur.

Sur pomme de terre glycérinée, les cultures sont restées stériles[1].

Ces caractères bactériologiques du parasite rencontré, joints à ce que nous avons dit de l'aspect des grains, de l'histologie de ces mêmes grains et des coupes de la tumeur, montrent bien qu'il ne peut s'agir ici d'actinomycose, et nous pouvons conclure avec certitude que nous nous sommes bien trouvé en présence d'une maladie de Madura, du mycétome à grains pâles, produit par l'*oospora Maduræ*. L'affection présentait toutefois des caractères cliniques étranges et comme siège (*dos du pied*) et comme limitation (*parties molles*) et surtout comme configuration (*forme néoplasique*).

EXPLICATION DE LA PLANCHE VI

Fig. 1. — La tumeur vue de profil.

Fig. 2. — Le pied après cicatrisation.

Fig. 3. — Photographie d'une coupe de la tumeur avec deux grains parasitaires.

Fig. 4. — Photographie d'un grain parasitaire vu à un plus fort grossissement.

Fig. 5. — Photographie du mycelium (grain écrasé).

1. Je n'insiste pas sur l'examen des cultures qui nous montrent des touffes mycéliennes et aussi des spores.

III

UN CAS DE SYPHILIS CONGÉNITALE

AVEC LÉSIONS GOMMEUSES MULTIPLES ET DÉGÉNÉRESCENCE PIGMENTAIRE PAR HÉMATOLYSE

PAR

M. F. POTIER

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA FACULTÉ DE PARIS)

(PLANCHE VII)

Dans deux communications antérieurement faites à la Société de Biologie (séance du 14 novembre 1903[1], séance du 19 décembre 1903[2]), nous avons eu l'occasion d'attirer l'attention sur la dégénérescence pigmentaire par hématolyse dans différentes infections ou intoxications chroniques des nouveau-nés.

Dans deux de nos observations il s'agissait d'enfants hérédo-syphilitiques atteints de gastro-entérite. Nous nous demandions quel rôle il fallait attribuer, soit à la syphilis, soit à l'intoxication gastro-intestinale dans la production des phénomènes hémolytiques que nous avions observés. En poursuivant nos recherches sur une telle question, il nous a été donné de rencontrer un nouveau cas de syphilis congénitale qui nous a semblé remarquable à un double point de vue : l'importance des lésions gommeuses observées dans la plupart des viscères et la localisation nette du début du

1. Dégénérescence pigmentaire par hématolyse dans la gastro-entérite des nourrissons.

2. Dégénérescence pigmentaire par hématolyse chez un nourrisson myxœdémateux atteint de gastro-entérite.

processus hémolytique dans la rate et dans la capsule surrénale.

Ce n'est certes pas un fait nouveau que de venir signaler la pluralité des gommes dans la syphilis congénitale. Les travaux de Depaul (1837), la communication de cet auteur à l'Académie de médecine (1851), où il relate quinze observations probantes, établissent la fréquence des productions gommeuses dans le poumon des hérédo-syphilitiques. De nombreux auteurs, parmi lesquels Lebert, Hecker, Virchow, Parrot, Ranvier, Cornil, complètent le travail de Depaul et établissent l'allure spéciale de la pneumonie blanche syphilitique. Balzero et Grandhomme exposent plus récemment les lésions broncho-pneumoniques de la syphilis héréditaire. Les gommes du cœur sont signalées par Rosen, Wagner, Cowpland, Parrot. Les lésions artérielles et veineuses n'échappèrent pas à tous ces auteurs, et en particulier à Schuppel qui décrit la périphlébite syphilitique des nouveau-nés, à Barlow qui signale les lésions de l'artère basilaire et des vaisseaux du cercle de Willis, épaissis et opacifiés dans un cas vraisemblable de syphilis héréditaire. Chiari décrit les mêmes lésions dans les artères de la base du cerveau, et l'infiltration concomitante de la pie-mère et de l'arachnoïde chez une petite syphilitique de dix mois.

Les noms de Gubler, de Virchow, de Cornil et Ranvier sont attachés à l'étude des gommes du foie. La thèse de Hudelo établit les modalités et la diffusion des lésions hépatiques.

Les reins sont considérés comme rarement touchés dans la syphilis congénitale (Diday, Dictionnaire de Dechambre, art. *Syphilis*). Klebs, Parrot signalent les gommes rénales.

Virchow indique la dégénérescence et l'augmentation du volume des capsules surrénales. Baerensprung, Ollivier et Ranvier y décrivent des amas de noyaux et de jeunes cellules du tissu conjonctif.

Pour la plupart des auteurs la rate présente de l'hypertrophie diffuse (Baerensprung, Lancereaux, Parrot, Besnier), et les lésions histologiques de cet organe demandent à être mieux définies.

Les mêmes remarques peuvent être faites pour les lésions des ganglions.

Tous les organes que nous venons de passer en revue dans ce rapide historique présentent des altérations remarquables dans le cas que nous avons rencontré. Il nous a semblé qu'il serait utile d'en rapporter l'examen histologique détaillé. Le nombre des organes atteints, la spécificité nette des lésions constatées, l'interprétation particulière des altérations de la rate et des ganglions lymphatiques, l'examen des lésions de la capsule surrénale, l'importance relative de tels facteurs au point de vue du processus hémolytique marquent l'intérêt de ce travail, qui n'a d'autre prétention que d'être une mise au point d'actualité d'un sujet depuis longtemps étudié.

Il s'agit d'un enfant âgé de 2 mois, René G..., entré, le 25 novembre 1903, salle Husson, lit n° 10, dans le service de M. le professeur Grancher, suppléé par M. le Dr Méry, professeur agrégé.

Les parents de cet enfant se disent bien portants. Ils ont un autre enfant en bonne santé. La mère dit n'avoir pas eu de fausse couche.

L'enfant est né à terme, sans un bouton, sans coryza. Il est nourri au biberon ; on lui donne du lait de vache.

A l'âge de 15 jours, les fesses sont devenues rouges, le nez s'est mis à couler, avec reniflement qui empêche l'enfant de boire. Depuis sa naissance, l'enfant a eu de la diarrhée continuelle, les selles ont toujours été vertes et liquides. Depuis un mois, des vomissements se produisent à chaque tétée. L'enfant pèse, le jour de son entrée, 3kg,620. C'est un petit être au visage vieillot et rabougri, aux chairs flasques et émaciées. Le 27 novembre, sa température est de 38°,2. Le 30 novembre, il a 38°,4; le premier décembre, 39° ; le 2 décembre, 40°, ainsi que le 3 et le 4 décembre ; le 6 décembre, il a 39°,6 ; le 10 décembre, la température tombe à 37°,6.

L'élévation de la température se rattache à l'apparition d'abcès cutanés. Le 3 décembre, on incise trois abcès : un à la nuque, un autre à la région lombaire droite, un autre à la cuisse gauche. Le 5 décembre, on constate un large décollement de la peau de la cuisse, et il se produit une suppuration abondante. Le 7 décembre, un anthrax lombaire s'est développé. Le bourbillon est expulsé. En même temps, l'on incise un gros abcès fessier. Il s'ensuit une éruption considérable de toute la région fessière.

Le 8 décembre, la température est un peu tombée. Il y a 37°,6 le matin. On ouvre un nouvel abcès de la cuisse droite.

Le coryza s'est maintenu pendant toute cette période. L'enfant a du jetage de muco-pus qui enflamme les ailes du nez et la lèvre supérieure. Pendant les derniers jours, le coryza s'atténue.

La persistance de ce coryza, qui dure depuis un mois et demi, l'aspect spécial de l'érythème fessier font porter le diagnostic de syphilis congénitale, bien que les parents nient tout antécédent syphilitique leur étant propre. Depuis l'entrée de l'enfant, on lui fait des frictions d'onguent napolitain et des injections de biiodure d'hydragyre. Comme diététique, on combat l'intoxication gastro-intestinale par l'eau bouillie, le bouillon de légumes, le lait coupé, les farines. Sous l'influence de ce traitement, les selles sont redevenues normales.

Malgré cette amélioration apparente, le poids n'augmente pas, il diminue. L'enfant, qui pesait 3^{kg},620 le 25 novembre, jour de son entrée, ne pèse, le 10 décembre, que 3^{kg},320. Son affaiblissement est devenu considérable.

Il meurt le 11 décembre, à 8 h. 1/2 du matin, dans un complet état de collapsus et sans la moindre réaction fébrile, la température étant redevenue normale.

L'autopsie est faite le 12 décembre, vingt-six heures après la mort.

Les poumons sont congestionnés, en état d'atélectasie. Quelques dépressions superficielles tranchent sur les lobules voisins atélectasiés. Il n'y a pas de gros noyaux de broncho-pneumonie perceptibles par la vue et par le toucher. Toutefois, sur les parties marginales des poumons, de petits nodules sont perçus. A la coupe, le poumon est dur, paraît sclérosé; les tractus fibreux péribronchiques sont très marqués.

Le cœur est normal comme dimensions. Ce qui frappe, au premier examen de la surface, c'est la présence d'une gomme arrondie à la pointe du ventricule gauche, aux abords du sillon interventriculaire. Grosse comme un tout petit pois, la gomme tranche, par son aspect blanchâtre, au milieu du myocarde rouge, et fait saillie sous le péricarde, un peu surélevé par rapport à la surface voisine

A l'ouverture du cœur, on ne constate pas d'endocardite, il n'y a pas de lésion orificielle.

Le foie paraît augmenté de volume, il est d'aspect blanc grisâtre, silex si l'on veut. Il est dur à la coupe, il ne contient pas de gommes apparentes.

Les reins présentent une certaine congestion de la substance corticale. Dans quelques pyramides, vers leurs bases, on voit des nodules de couleur blanchâtre, tranchant par leur aspect au milieu du tissu voisin, qui est rouge et congestionné. Ces nodules ont l'apparence de gommes syphilitiques.

Les capsules surrénales sont très grosses, très dures. Extérieurement elles ne traduisent pas de lésions apparentes.

La rate est grosse, très dure. Les corpuscules de Malpighi et les

tractus voisins se détachent avec une blancheur accentuée sur la pulpe voisine qui est très rouge et congestionnée.

Les ganglions des aines sont durs, roulent sous le doigt, et donnent la sensation de grains de plomb caractéristiques. Relativement à l'âge de l'enfant ils paraissent gros.

Le cerveau est congestionné d'aspect extérieur. Les vaisseaux pie-mériens sont gorgés de sang. A la base du cerveau, dans l'espace inter-pédonculaire on distingue un exsudat blanchâtre, formant une nappe amincie, tendue entre les pédoncules, sur laquelle bombent les vaisseaux sanguins.

L'examen histologique révèle indiscutablement la spécificité des lésions constatées dans la plupart des organes énumérés ci-dessus.

Poumons. — Dans les poumons on trouve immédiatement au-dessous de la plèvre et un peu plus loin dans le parenchyme pulmonaire des lésions nodulaires qui présentent les caractères soit de petites gommes en formation, soit des noyaux de pneumonie interstitielle. A leur niveau les travées alvéolaires sont épaissies, les cavités des alvéoles sont diminuées, quelques-unes ont disparu; ces dernières cavités sont comblées par des éléments cellulaires qui ont surtout l'aspect de cellules endothéliales pulmonaires desquamées ou de cellules en prolifération; quelques globules rouges et quelques leucocytes leur sont mélangés. Dans les coupes examinées on ne trouve pas d'artérite visible des artérioles pulmonaires ou bronchiques, mais tous les vaisseaux sont gorgés de sang. Les cloisons interlobulaires sont épaissies; elles accentuent par leurs reliefs la lobulation du poumon; nettement limitées, rigides, elles se détachent sur la surface de la coupe; quelques unes sont plus nettement épaissies et sclérosées. Somme toute, le poumon présente des nodules d'alvéolite proliférante et desquamative, disposés surtout dans sa zone marginale; un certain état de sclérose diffuse s'associe à cette localisation nodulaire dans la plus grande partie du parenchyme.

Cœur. — Sur les coupes la gomme de la pointe du cœur apparaît sous la forme d'une petite masse aux contours nettement arrondis, tangente au péricarde par sa surface antérieure et s'enfonçant dans le tissu myocardique par toute sa partie postérieure. Sa forme est ovalaire, son grand diamètre est dirigé d'avant en arrière, et à la dimension de un millimètre à peu près. Au milieu des cellules qui constituent la gomme on reconnaît les vestiges des travées du myocarde, et on voit que ces travées sont en continuité avec les fibres myocardiques voisines. Ces travées intra-gommeuses ont l'aspect vitreux, elles sont opacifiées; les cellules qui constituent la gomme tendent à les englober.

Quant à ces cellules elles-mêmes, elles commencent à se caséifier dans la partie centrale du nodule gommeux. A la périphérie elles se présentent, pour le plus grand nombre, sous le type embryonnaire classique. Quelques éléments cellulaires se distinguent toutefois des élé-

ments voisins par leur apparence multinucléée, et se rattachent au type de cellules géantes.

Au voisinage de la partie centrale du nodule on voit une artériole d'un certain calibre dont la lumière contient des globules rouges. A côté existe un plus petit vaisseau (voir Planche VII, fig. 1). Quelques petits foyers hémorrhagiques sont épars dans le tissu gommeux. Au pourtour de la gomme, dans la zone de continuation avec le myocarde, il y a des vaisseaux nombreux. Quelques-uns se sont rompus, et l'on voit au-dessus de la gomme (voir Planche VII, fig. 1) une véritable infiltration hémorrhagique, sorte d'infarctus nettement constitué, qui forme un îlot sanguin en plein tissu myocardique.

En dehors de la gomme, sur les coupes du myocarde pratiquées en séries à son voisinage, on voit de l'infiltration de cellules embryonnaires formant sous le péricarde d'une part une véritable couche d'éléments nouveaux qui tendent à épaissir le feuillet péricardique et s'enfonçant d'autre part entre les fibres voisines du myocarde, qu'elles paraissent en certains points comme disséquer. Ces cellules s'enfoncent assez loin dans le tissu myocardique. On a donc, à côté d'une gomme du myocarde nettement limitée, de l'infiltration diffuse d'éléments de nouvelle formation, qui tendent à pénétrer et à dissocier les fibres du myocarde. En imaginant un degré de plus dans l'évolution du processus, on arriverait à la formation d'un tissu de sclérose, se développant parallèlement au nodule gommeux.

Foie. — Le foie de prime abord paraît peu atteint. Aucune grosse lésion n'y est apparente. Toutefois l'on distingue, par comparaison avec les espaces sains, qu'il y a de l'infiltration nodulaire dans de nombreux espaces portes. Des traînées de cellules embryonnaires y sont déposées le long des artérioles; ces traînées se renflent par place et prennent l'aspect de petites gommes en formation, péri-artérielles. La même disposition se voit autour de quelques veines sus-hépatiques.

Les cellules hépatiques paraissent peu modifiées. On ne trouve pas de dégénérescence amyloïde.

Reins. — Les lésions des reins sont plus frappantes. Plusieurs gommes se voient dans la substance pyramidale. Leur aspect est caractéristique. Les contours en sont nettement arrondis, deux surtout sont remarquables : l'une a deux millimètres environ de diamètre; l'autre irrégulièrement allongée, ovalaire, a trois millimètres environ sur son grand axe, sa portion centrale tend à la caséification. Autour de ces deux gommes il y a une congestion intense; les vaisseaux sanguins, bondés de globules, leur font une sorte de couronne apoplectiforme. Une véritable nappe sanguine périgommeuse est ainsi constituée. En d'autres points de la substance pyramidale les amas embryonnaires sont plus petits. Ils sont disposés entre les tubes du rein et les séparent par les traînées linéaires qu'ils forment. On retrouve ainsi l'aspect d'infiltration embryonnaire diffuse qui a été constatée entre les fibres du myocarde.

isolées, en état évident de migration dans le courant sanguin, son décelées dans ces organes. Leur importance y paraît minime.

Méninges et centres nerveux. — La région du quatrième ventricule, à la base de laquelle on avait surtout constaté macroscopiquement de la congestion et des exsudats méningitiques, a été seule conservée pour l'examen histologique. Des coupes en série sont pratiquées, comprenant les pédoncules cérébelleux, la portion voisine du cervelet, la protubérance annulaire, le bulbe. — Les lésions vasculaires de congestion intense y sont la note dominante. Sur les coupes les sinus veineux sont remplis de sang qui paraît presque thrombosé, les plexus choroïdes sont épaissis et turgescents. Les artères, béantes, sont remplies d'hématies. On ne voit pas de lésions nettes d'artérite si ce n'est sur quelques artérioles, dont les parois sont épaissies. Mais la périartère en beaucoup de points est notablement altérée et infiltrée par des éléments lymphocytiques. La même disposition se voit autour des grosses veines.

Quant à la pie-mère, dans les points qui correspondent aux exsudats méningés, elle se présente sous l'aspect d'une véritable nappe d'éléments embryonnaires et lymphocytiques. Il y a là une infiltration diffuse d'éléments de nouvelle formation ; nulle part on ne voit de disposition nodulaire nettement accentuée, pouvant donner l'apparence de la gomme. Les vaisseaux pie-mériens gorgés de sang, distendus, tranchent sur la nappe d'infiltration embryonnaire voisine.

La substance grise et la substance blanche des centres nerveux examinés ne présentent pas de lésions marquées. Un certain degré de congestion y est seulement apparent, comme dans tous les autres organes.

Nous aurions été heureux, pour compléter cette étude, de pouvoir déceler dans nos coupes le spirochète de Schaudinn. Malheureusement la conservation des organes de notre petit malade, décédé depuis trois ans déjà, n'avait pas été pratiquée en vue de cette recherche, à laquelle nous avons dû renoncer.

L'intérêt anatomique de notre observation n'en est pas moins considérable. Tous les viscères sont lésés à des titres variés. La multiplicité des gommes est remarquable dans les reins et dans les capsules surrénales en particulier. La gomme du myocarde, les gommes des reins, les gommes de la capsule surrénale présentent toutes les modalités de l'évolution du nodule gommeux. Sur les plus grosses gommes, celle du myocarde particulièrement, (voir fig. 1), et celles des reins, la transformation caséeuse des centres

nodulaires commence à se produire; les gommes plus petites présentent le stade embryonnaire typique. L'on peut constater que les éléments cellulaires qui concourent à leur formation sont surtout des lymphocytes mononucléaires, dont quelques-uns plus allongés, à noyau plus petit, à protoplasma mieux différencié, représentent le type des cellules embryonnaires classiquement signalées dans les gommes. Quelques cellules géantes, qui vraisemblablement sont de gros mononucléaires à noyaux fractionnés, se distinguent parmi les éléments voisins.

Un caractère frappant est l'intensité de la congestion dans le voisinage des nodules gommeux. Cette congestion va jusqu'à provoquer, dans le rein surtout, l'apparence de véritables infarctus disposés autour des gommes. Une infiltration sanguine du voisinage se voit ainsi à la partie supérieure de la gomme du myocarde, lui formant une sorte de calotte qui recouvre l'un de ses pôles (voir fig. 1). Quelques capillaires rompus en plein tissu gommeux donnent de petits infiltrats dans la gomme elle-même. Les mêmes particularités se rencontrent dans les grosses gommes des reins et des capsules surrénales.

A côté des gommes, on découvre dans la plupart des organes une infiltration diffuse de cellules embryonnaires, plus ou moins étendue dans le tissu voisin. Cette infiltration est nettement apparente dans le myocarde en particulier; on voit les traînées de cellules embryonnaires fuser au voisinage de la gomme entre les fibres myocardiques (voir fig. 1); sous le péricarde, toujours au pourtour de la gomme, elles forment une véritable assise qui épaissit le feuillet péricardique. Dans le rein la même disposition se produit entre les tubes rénaux; dans le foie les espaces portes présentent une formation embryonnaire analogue, étendue à de très nombreux espaces portes.

Cette infiltration diffuse de cellules embryonnaires représente, à l'état d'origine, la seconde lésion classique de la syphilis viscérale, nous voulons dire le tissu scléreux. Dans notre observation. la sclérose ne paraît nettement constituée que dans le poumon, où nous avons constaté l'épaississement

des cloisons interacineuses et interlobulaires. Le jeune âge de l'enfant a été sans doute une cause empêchante, et la sclérose n'a pas eu le temps de se développer dans les autres organes, malgré l'intensité et la virulence de l'infection. Mais le début en est très nettement indiqué par l'infiltration embryonnaire.

Nous revenons en terminant sur l'accentuation du processus hémolytique déjà constaté dans les observations antérieures. Bien que la dégénérescence pigmentaire se rencontre dans beaucoup d'affections et ne puisse être considérée comme un attribut spécial de la syphilis, il était intéressant de rapporter un troisième cas de syphilis congénitale, dans lequel cette dégénérescence est aussi marquée que dans les deux premiers cas. La rate seule dans les cas antérieurs paraissait l'organe agissant dans la détermination du processus; la capsule surrénale dans le cas nouveau s'ajoute à la rate pour accentuer le phénomène hémolytique. Toute la portion médullaire de cet organe est infiltrée de pigment ocre, qui, nous l'avons dit, se dessine sous l'action des agents chimiques révélateurs comme un véritable ruban que borde de chaque côté la substance corticale; dans cette dernière substance, au contraire, on ne voit aucune trace de dépôt pigmentaire. On ne peut que rappeler à ce sujet le rôle bien connu des altérations de la surrénale dans la genèse des maladies diverses à mélanodermie.

Notons aussi, toujours au point de vue pathogénique, que notre petit malade présentait une infection gastro-intestinale surajoutée à l'infection syphilitique. Nous avions constaté la même concordance dans les deux autres observations et nous pensions que deux infections ainsi surajoutées combinaient leur action pour la détermination intensive du processus hémolytique. Le traitement établi avait dans le cas actuel, comme dans un des cas antérieurs, heureusement modifié les accidents intestinaux, et les selles étaient redevenues normales quelques jours avant la mort. L'infection gastro-intestinale paraissait ainsi jugulée. Nous croyons donc que l'infection syphilitique a joué le rôle prédominant dans la détermination du processus d'hémolyse.

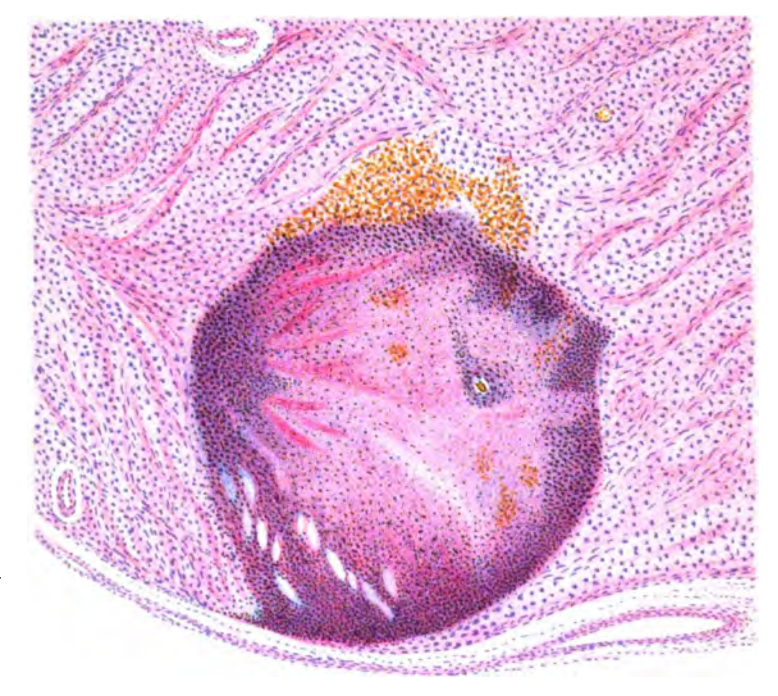


Fig. 1



Fig. 2

...manski del. Masson et Cie éditeurs V. Roussel lith.

Imp. Lafontaine, Paris

EXPLICATION DE LA PLANCHE VII

FIG. 1. — Gomme de la pointe du myocarde.

La portion centrale de la gomme commence à se caséifier.

La portion périphérique est constituée par les cellules lymphocytiques et les cellules embryonnaires classiques.

Un vaisseau qui contient quelques globules rouges se voit dans la partie droite de la gomme : autour de ce vaisseau il y a un amas congloméré de cellules embryonnaires.

Des fibres du myocarde en dégénérescence sont disséminées à la surface de la gomme

Un gros foyer d'infiltration hémorragique coiffe le pôle supérieur de la gomme. Quelques globules rouges en amas sont aperçus en plein tissu gommeux,

De l'infiltration embryonnaire diffuse sépare les fibres du myocarde voisines de la gomme.

FIG. 2. — Coupe longitudinale d'une portion de la capsule surrénale.

La capsule est enroulée sur elle-même, et l'on voit ses contours deux fois reproduits

De nombreuses gommes miliaires sont disposées dans sa substance corticale.

En haut deux de ces gommes affrontent la substance médullaire.

En bas une plus grosse gomme à contours ovalaires remplit toute la substance corticale qu'elle déborde en dehors dans l'enveloppe capsulaire, et en dedans dans la substance médullaire.

La substance médullaire, traversée par de gros vaisseaux béants, est très congestionnée. Elle est infiltrée de pigment ocre d'origine hémolytique.

IV

CYANOSE CONGÉNITALE AVEC POLYGLOBULIE VRAIE

SANS MALFORMATION CARDIAQUE ET SANS SPLÉNOMÉGALIE

PAR MM.

L. AMBARD et **N. FIESSINGER**

On admet aujourd'hui que les cyanoses avec polyglobulie peuvent reconnaître deux causes tout à fait distinctes.

Le premier type de ces maladies le plus anciennement observé et le mieux connu est la cyanose avec polyglobulie consécutive à un trouble de l'hématose : les plus fréquentes sont les cyanoses coïncidant avec une malformation cardiaque telle que la persistance du trou de Botal, une persistance du canal artériel ou un rétrécissement de l'artère pulmonaire, les cyanoses consécutives à un rétrécissement trachéal ou à une lésion pulmonaire quelconque, etc. Dans ces cyanoses, le sang, pour des raisons en quelque sorte extérieures à lui, est gêné dans son fonctionnement normal et la polyglobulie se présente alors comme une réaction compensatrice.

Mais à côté de ces cyanoses il en est d'autres qui ne sont explicables ni par une malformation cardio-vasculaire, ni par une gêne fonctionnelle du poumon. C'est cette forme de maladie que M. Vaquez a signalée en 1892[1].

La même année, un nouveau cas en fut signalé par Rendu.

1. Vaquez, Sur une forme spéciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante (*Soc. de Biol.*, 7 mai 1902).

Puis en 1895, lors d'une troisième observation publiée par Rendu et Widal[1], M. Vaquez complète sa communication de 1892 par la publication du protocole d'autopsie de son malade.

Celui-ci, entre autres manifestations pathologiques remarquables, avait une rate très volumineuse; MM. Rendu et Widal, de leur côté, avaient noté que leur malade avait une rate tuberculeuse également très hypertrophiée.

Le syndrome que M. Vaquez décrivit alors sous le nom d' « hyperglobulie avec splénomégalie » fut depuis maintes fois retrouvé et notamment par Moutard-Martin et Lefas, W. Osler, Cominotti, Cabot, Keen, Saundby et Russell, Turk, Collins, Preiss, etc.

Quelle était la cause de ce syndrome? M. Vaquez, dès sa première communication, avait émis l'hypothèse d'une hyperactivité excessive des organes hématopoïétiques.

Turk[2], en 1902, établit, entre la polyglobulie splénomégalique et la leucémie myéloïde à grosse rate, un parallèle d'où il ressort pour l'auteur que la polyglobulie splénomégalique résulte d'une hyperactivité des organes hématopoiétiques. En mars 1904, Parkes Weber[3] publie un cas de « polycythémie chronique avec grosse rate, *maladie probable de la moelle osseuse* ».

Enfin, cette pathogénie médullaire est à nouveau corroborée par MM. Vaquez et Laubry[4], Parkes Weber[5] et tout dernièrement par Hutchinson et Miller, Blumenthal, etc.

Il semble que ce soit M. Parkes Weber qui ait apporté en faveur de cette théorie le premier argument décisif. P. Weber trouve, en effet, à l'autopsie de son malade, une moelle osseuse dont il fait la description suivante : l'humérus gauche sectionné longitudinalement montre une transformation rouge de toute la moelle osseuse; le fémur gauche et le tibia droit montrent un état identique; par contre la moelle des petits os, radius, etc. est restée pâle;

1. Rendu et Widal, *Soc. méd. des Hôp.*, 25 janv. 1895.
2. Turk, *Wien. klin. Wochenschaft*, 1904, n° 14.
3. P. Weber, *Clinical Society's transactions*, XXXVII.
4. Vaquez et Laubry, *Tribune médicale*, 1904.
5. P. Weber, 25 février 1905.

à l'examen microscopique on constate la disparition du tissu graisseux remplacé par un tissu lacunaire très vascularisé et rempli de myélocytes de divers types, de globules rouges et de normoblastes.

Déjà dans la seconde observation de Cabot, dans les deux cas de Turk se trouvait notée l'existence dans le sang circulant de quelques myélocytes et de quelques normoblastes, c'est-à-dire de cellules qu'on ne rencontre que dans les cas d'hyperactivité de la moelle osseuse. L'hyperactivité médullaire qui était donc probable d'après les faits signalés par Cabot et Turk devenait donc certaine après l'observation de P. Weber.

La plupart des travaux les plus récents semblent tous s'accorder avec cette interprétation des faits. Dans leur observation publiée en juillet 1904, MM. Vaquez et Laubry signalent des myélocytes et quelques hématies nucléées dans le sang circulant. Parkes Weber (25 février 1905), dans une seconde observation, ne retrouve pas de myélocytes, mais quelques hématies nucléées. Hutchinson et Miller, dans une observation avec autopsie publiée le 17 mars 1906, signalent à la fois la présence d'hématies nucléées et de myélocytes dans le sang circulant et la réviviscence d'une moelle osseuse rouge.

Enfin, récemment, R. Blumenthal[1] rapporte un cas de polycythémie où les myélocytes existaient dans la proportion de 45 p. 100 globules blancs, et Jules Bence[2] un autre cas où le sang circulant présentait quelques mégaloblastes et quelques normoblastes.

De ces travaux, il semble donc acquis aujourd'hui que l'hyperactivité de la moelle osseuse joue un rôle important dans le syndrome de polyglobulie avec splénomégalie.

C'est pourquoi un grand nombre d'auteurs appellent cette affection polyglobulie *myélogène* ou *myélopathique*.

MM. Menetrier et Aubertin, dans un travail récent[3], la

1. R. Blumenthal, Un cas de polycythémie myélogène (*Journ. Médic. de Bruxelles*, n° 35, 1905).
2. J. Bence, d'après une référence de *Folia hæmatologica*, n° 1045.
3. Menetrier et Aubertin, Leucémie myéloïde et myélomatoses (*Journ. de Physiol. et de Pathol. génér.*, Juillet 1906).

classent parmi les *myélomatoses*. C'est, d'après eux, une myélomatose à prédominance hémoglobique, c'est-à-dire dans laquelle la pullulation des cellules rouges l'emporte de beaucoup sur celle des cellules blanches et se traduit cliniquement par de la polyglobulie, de même que l'hyperplasie leucocytaire se traduit par de la leucémie. Ils insistent sur ce fait que le siège essentiel de l'hyperplasie est la moelle osseuse, l'hyperplasie myéloïde de la rate pouvant s'y joindre, mais manquant dans la plupart des cas[1].

Dans cette théorie comment devons-nous interpréter la splénomégalie? Nous devons d'abord rappeler que cette splénomégalie est à peu près constante, et qu'elle n'aurait fait défaut que dans une observation de P. Weber où d'ailleurs l'auteur n'a pu que l'apprécier cliniquement. Par contre les lésions de la rate sont des plus dissemblables dans les diverses observations, la rate est tuberculeuse dans les cas de Rendu et Widal et de Moutard-Martin et Lefas, ne présente aucune lésion spécifique dans ceux de Cabot, Saundby et Russell, Osler et Turk, purement congestive dans un cas de P. Weber et d'Axel Bald[2], enfin dans le cas d'Hutchinson et Miller la rate qui pèse 532 grammes présente une transformation myéloïde partielle. Deux hypothèses ont été proposées pour interpréter la splénomégalie.

Dans la première hypothèse l'altération splénique, quelle que soit sa nature, abolirait la fonction érythrolytique de la rate et permettrait un véritable pullulement de globules rouges.

Cette hypothèse est combattue par Turk, Vaquez, P. Weber et Hutchinson, et à très juste titre semble-t-il, car l'altération splénique semble dans certain cas très douteuse et l'on ne peut vraiment pas conclure d'une simple congestion splénique qui existe seule dans certains cas à une insuffisance splénique.

L'autre hypothèse généralement admise est que la lésion de la rate est relativement contingente, que la rate peut être

1. Elle n'existe nettement que dans l'observation de HUTCHINSON et MILLER (*Lancet*, 19 mars 1906).

2. AXEL BALDA, cité d'après *Folia hæmatologica*, n° 10, 1905.

grosse pour des raisons diverses telles qu'une maladie propre de cet organe ou une congestion veineuse qui, ainsi que nous le verrons, existe presque toujours dans cette maladie. Cette hypothèse se concilie bien avec les faits observés, même avec la transformation myéloïde de la rate citée par Hutchinson. Nous savons en effet que dans certains cas de réaction très intense de la moelle osseuse, du tissu myéloïde actif ne se régénère pas seulement dans les diaphyses osseuses mais peut apparaître dans la rate, voire même dans les ganglions (Dominici).

Telles sont les idées actuelles sur deux points importants de la « cyanose avec polyglobulie et splénomégalie » et dont l'exposé importait à la définition même de la maladie, puisqu'une pathogénie très différente distingue cette cyanose d'avec les cyanoses par malformation cardiaque et autres, et puisque la splénomégalie par sa constance en impose au premier abord pour un des éléments essentiels de l'affection. La cyanose avec polyglobulie et splénomégalie présente encore toute une série de caractères qui semblent assez différents de ceux qu'on observe dans la cyanose par malformation cardiaque.

1° Au point de vue de l'âge, les cyanoses habituelles provenant pour la plupart d'une malformation cardiaque congénitale ne permettent pas une longue survie; les cas où les malades atteignent 40 ou 45 ans sont des plus rares.

La cyanose avec splénomégalie ne se révèle que tardivement, souvent vers 40 ou 50 ans : 37, 50, 58 ans (P. Weber, Vaquez) et permet une survie de 1 à 5 ans.

2° Les vaisseaux sont toujours augmentés de calibre dans la forme de cyanose qui nous occupe. Cette dilatation est surtout manifeste pour les veines. Elle se constate déjà cliniquement, car on voit les veines sous-cutanées de la face, des mains et des pieds prendre un énorme développement; elle a été constatée à l'examen ophtalmoscopique chez un malade de P. Weber. A l'autopsie on voit que cette dilatation veineuse est généralisée. A l'examen microscopique on constate au niveau du foie et du rein que le diamètre des vaisseaux est considérable comme dans des organes angio-

mateux. Cette augmentation considérable de la capacité de l'appareil circulatoire coïncidant avec l'augmentation du nombre des globules rouges dans le sang est un des caractères les plus saillants de cette polyglobulie avec splénomégalie.

En présence d'une augmentation du nombre des globules comptés dans un millimètre cube de sang, on discute souvent le point de savoir s'il y a polyglobulie vraie ou concentration du sang : ce problème se pose surtout pour la « polyglobulie des altitudes ». Dans la cyanose avec splénomégalie, un pareil problème ne se pose pas [1] ; non seulement le chiffre relatif des globules est augmenté, mais encore la quantité de sang totale est nécessairement plus considérable que la quantité normale. C'est pourquoi P. Weber associe au mot de polyglobulie le mot de pléthore vraie (polycythemia with true plethora) et Vaquez emploie le mot de polyhémie.

3° État du sang. Si la quantité du sang est augmentée au point de vue absolu — la valeur relative en globules est également très augmentée. Les chiffres oscillent ordinairement autour de 6 à 8 millions mais peuvent atteindre 11 millions (Hutchinson). Le diamètre des globules reste à peu près normal (7,6) par opposition au diamètre légèrement augmenté (9 μ) des hématies des cyanoses congénitales (Vaquez).

Il semble qu'en général la valeur globulaire reste normale, le taux de l'hémoglobine étant à peu près proportionnel au chiffre des hématies.

Le nombre des globules blancs est *presque toujours augmenté*, et oscille de 8 à 30 000.

Le nombre des polynucléaires est nettement accru de 70 à 85 p. 100. Il existe toujours une augmentation notable des éosinophiles et des mastzellen.

Enfin, comme nous l'avons vu, on a signalé assez souvent quelques hématies nucléées et quelques myélocytes. Comme

1. L'un de nous a démontré avec M. Beaujard que la dépression atmosphérique n'augmente pas le nombre des globules dans le sang central et que par conséquent l' « hyperglobulie aiguë » des altitudes se réduisait à une polyglobulie périphérique. — Ambard et Beaujard, Effet de la dépression barométrique de courte durée sur la teneur du sang en hématies (*Soc. de Biol.*, 3 mai 1902).

phénomènes liés à la congestion vasculaire on signale assez souvent des vertiges marqués, des œdèmes très nets et un état mental des sujets très particulier : ceux-ci sont à la fois irritables, déprimés, et répondent avec une grande lenteur.

L'observation que nous relatons concorde dans ses grandes lignes avec le tableau morbide que nous venons de résumer, mais elle présente les deux points particuliers suivants :

1° Il semble que la cyanose ait débuté dès la naissance, se soit amendée pendant toute la période de la vie génitale pour ne réapparaître qu'après la suppression des règles. La congénitalité de l'affection n'a pas été encore signalée, sauf peut-être dans le cas de R. Blumenthal dont nous aurons à reparler.

2° Le poids de la rate était de 150 grammes. Déjà, nous l'avons vu, on n'accordait qu'une signification accessoire à l'hypertrophie splénique. Cette observation prouve que la splénomégalie peut manquer complètement.

3° L'examen des vaisseaux montre une dilatation veineuse telle que la polyhémie est hors de doute dans notre cas.

Mme G... est née à terme et a été nourrie au biberon.

D'après les renseignements qu'elle tenait de son entourage dès sa naissance, on trouva qu'elle avait le visage bleu; un médecin consulté par sa mère aurait déclaré qu'elle vivrait peu parce qu'elle avait une *maladie de cœur*, enfin *elle ne pouvait dormir qu'assise*.

Elle se rappelle qu'elle ne pouvait courir comme les autres enfants du même âge sans être immédiatement essoufflée.

Vers l'époque de ses premières règles *tous ses malaises ont disparu*. Elle se marie, a une fausse couche de quatre mois, mais pas d'autre grossesse. Vers l'époque de la ménopause elle redevient bleue, très essoufflée au moindre effort. En 1895 elle entre une première fois dans le service de M. Huchard et l'on constate nettement à cette époque qu'elle est cyanosée.

En raison des difficultés de l'interrogatoire, il est presque impossible de lui faire préciser les maladies qu'elle a contractées. Mais par son entourage nous apprenons qu'elle s'adonna longtemps aux boissons alcooliques.

En juin 1903 la malade fait un second séjour dans le même service où elle entre pour une dyspnée d'effort et des troubles visuels.

Cette malade qui est de taille moyenne, de très forte corpulence, présente un aspect cyanosé et congestionné des plus caractéristiques.

Elle ne peut reposer qu'à demi assise sur son lit, elle est constamment essoufflée, l'anxiété du visage est encore accusée par une exophtalmie bilatérale très nette. La figure est d'un bleu vineux intense, surtout accusé aux pommettes, aux lèvres et aux oreilles, les vaisseaux superficiels des joues, du nez et des conjonctives sont très congestionnés. Les mains et les pieds présentent ce même aspect cyanotique, mais dans ces régions on remarque en plus maintes veines extrêmement dilatées. Un œdème modéré occupe tout le membre inférieur.

Dès que la malade s'excite pour parler ou faire un effort, on voit s'accuser encore davantage cette note congestive et souvent la malade rentre spontanément dans le mutisme ou s'arrête dans ses gestes en présentant des signes d'oppression intense.

L'interrogatoire est des plus pénibles, car la malade est très irritable et, après quelques questions, garde un mutisme complet; d'ailleurs même lorsqu'elle fait preuve de bonne volonté, ses souvenirs ne s'assemblent qu'avec une grande lenteur et sur bien des points ont perdu toute précision.

L'examen du cœur est absolument négatif, on ne perçoit aucun bruit de souffle, aucun frémissement de la région précordiale. Il est impossible de sentir battre la pointe et d'en fixer le siège. La percussion est difficile en raison de l'adiposité de la malade.

Le pouls est régulier, bien frappé, la pression est à 15 cc. Hg.

Aux deux bases on perçoit des foyers de râles sous-crépitants.

L'adiposité du sujet rend absolument impossible la délimitation du foie et de la rate.

Examen du sang : Il fut fait à trois reprises différentes et à quelques jours d'intervalle, deux fois par piqûre du doigt et une fois *par ponction de la céphalique*, les résultats furent absolument semblables dans les trois cas :

Globules rouges	7 800 000
Globules blancs.	20 000

Hémoglobine, 12 p. 100, appareil de Malassez.

Diamètre moyen des Gl. r. 8 μ, calculé à la règle de Malassez.

Depuis son entrée dans le service jusqu'à sa mort qui eut lieu en mars 1906, l'aspect et l'état subjectif changèrent peu. Elle se plaignait surtout d'essoufflement et de troubles de la vue.

En apparence tout au moins les aggravations passagères de son état semblèrent surtout liées à des poussées d'œdèmes considérables que l'on pouvait combattre avec succès par la digitale et les purgatifs et par le régime lacté. Il semble qu'elle ait succombé à une de ces poussées d'œdèmes.

Un mois avant sa mort, le 29 janvier 1906, alors que les hydropisies étaient déjà considérables, un nouvel examen de sang fut fait qui donna les résultats snivants :

Globules rouges.	5 615 000
Globules blancs..	6 800
Hémoglobine (appareil d'Henocque)	11 p. 100.

Formule leucocytaire :

Poly.	75
Lympho.	22
Grands mono	2
Éosinophiles	1

Pas d'éléments anormaux.

Autopsie. — 1° Aspect macroscopique :

Un fait général frappe immédiatement l'attention, c'est l'énorme dilatation de tous les vaisseaux et la grande quantité du sang qui s'écoule à la section du pédicule hépatique, à l'ouverture des sinus craniens, etc.

Cerveau. — Normal, les méninges sont très congestionnées.

Cœur. — Le poids du cœur avec la crosse de l'aorte dépasse 800 grammes. Le ventricule gauche est extrêmement hypertrophié — Absence complète de toute perméabilité interauriculaire et de toute lésion valvulaire sinon au niveau des valvules aortiques où il existe une légère induration.

Aorte. — L'aorte est extrêmement dilatée et présente une plaque athéromateuse sur la concavité de la crosse; — les coronaires sont perméables, du moins dans une notable étendue à partir de l'aorte.

Foie. — Le foie pèse 1 500 grammes; sa capsule est très épaissie. Le parenchyme est gorgé de sang, mais ne présente pas l'aspect muscade.

Rate. — La rate pèse 150 grammes. La capsule est très résistante à la coupe, le parenchyme semble normal.

Reins. — Les reins pèsent respectivement 165 et 160 grammes; les capsules sont soulevées par des kystes nombreux et très adhérentes au parenchyme. Celui-ci à la coupe paraît très congestionné. Capsules surrénales normales. Péritoine : abondant liquide d'ascite.

2° L'aspect histologique du foie est absolument spécial et se caractérise presque uniquement par une dilatation extraordinaire de tous les capillaires sanguins gorgés de globules rouges. Cette dilatation est absolument généralisée de sorte que le foie ne ressemble aucunement au foie cardiaque dont les lésions sont prédominantes ou localisées à la zone sus-hépatique. Ici tous les capillaires du lobule sont également dilatés. Et cette dilatation est telle que les capillaires ont parfois un diamètre triple de celui des trabécules. Les cellules hépatiques ne présentent d'ailleurs pas de lésion nette. En certains points elles sont légèrement atrophiées et aplaties par la dilatation des capillaires. Parfois les capillaires sont tellement dilatés qu'ils arrivent à la coales-

cence et qu'on a un aspect pseudo-hémorragique. Les grosses veines portes et sus-hépatiques sont volumineuses et gorgées de sang. Les artères le sont aussi, mais moins. Les canaux biliaires sont normaux. Enfin dans certains points il y a une très légère prolifération du tissu de l'espace porte, mais sans cirrhose véritable.

Du côté du rein trois points particuliers frappent dès l'abord : 1° des lésions de néphrite intestitielle assez avancée; 2° une hypertrophie énorme des glomérules; 3° une dilatation considérable des gros et petits vaisseaux.

Les lésions scléreuses prédominent au niveau de la substance médullaire. Elles s'accompagnent d'un certain degré de dilatation des tubuli contorti avec atrophie de leurs cellules. En certains points une gaine fibreuse entoure chaque tube constitué. Les glomérules sont énormes malgré qu'il y ait un léger degré de sclérose périglomérulaire. Cette hypertrophie des glomérules semble s'expliquer suffisamment par la congestion vasculaire. Il n'y a pas de glomérules fibreux.

La dilatation des capillaires est aussi marquée au rein qu'au foie et particulièrement accentuée au niveau des capillaires intertubulaires qui sont dilatés et comme sculptés dans le tissu conjonctif. Les veines et les artères sont également dilatées et gorgées de sang. De plus, les artères offrent un degré avancé d'endo et de péri-artérite ainsi qu'une hypertrophie considérable des fibres musculaires.

Du côté du *cœur* il existe un léger degré de sclérose interstitielle, mais ce qui domine c'est l'énorme réplétion des vaisseaux qui sont gorgés de sang et même des capillaires qui sont comme injectés et angiomateux.

Les capsules surrénales présentent des lésions assez avancées d'hyperplasie adénomateuse, comme il en existe souvent dans les scléroses rénales, mais de plus une dilatation capillaire aussi nette que celle du foie et du rein.

Ainsi donc, dans les quatre organes que nous avons pu examiner le fait prédominant était une dilatation énorme des vaisseaux et des capillaires qui les transformait en de véritables angiomes. Ces lésions, si elles ne nous apprennent rien sur la pathogénie de la polyglobulie — et malheureusement la rate et la moelle osseuse ont été perdues dans notre observation — servent au moins à montrer que la polyglobulie est bien une polyglobulie vraie, puisque à la polyglobulie périphérique s'associe une polyglobulie viscérale généralisée.

Ces lésions sont absolument analogues à celles décrites par M. Parkes Weber qui a bien voulu nous communiquer ses préparations. Notons également que dans la thèse de

Lefas il existe une figure de rein dans laquelle l'aspect angiomateux de l'organe est bien nettement figuré, bien que l'auteur n'ait pas attiré l'attention sur la polyglobulie viscérale. De ces faits résulte que notre malade était bien atteint d'une cyanose avec polycythémie et sans affection cardiaque ni pulmonaire. Trois points méritent à notre avis de retenir notre attention dans ce cas.

1° *Polyhémie.* — La polyhémie était vraiment ici à la fois qualitative et quantitative.

Au point de vue qualitatif, nous trouvons aussi bien dans les capillaires périphériques que dans la veine céphalique plus de sept millions de globules rouges. Même à la période ultime, alors que les œdèmes étaient considérables, le nombre des globules rouges était de 5 600 000, ce qui à première vue constituerait une sorte de paradoxe hématologique, étant donnée l'affection particulière où il s'est développé.

Au point de vue quantitatif, nous avons des preuves indéniables de l'augmentation de la quantité totale du sang dans le développement énorme du système veineux. Macroscopiquement et du vivant de la malade aussi bien qu'à l'autopsie on constate que toutes les veines, aussi bien superficielles que profondes, étaient extrêmement dilatées, même d'aspect presque variqueux au niveau des membres, et toutes gorgées de sang. Histologiquement cette pléthore veineuse s'accuse peut-être davantage par ces faits que certains viscères sont presque transformés en un tissu angiomateux.

Enfin au point de vue du type sanguin, notre malade ne présentait avec une polyglobulie rouge qu'un chiffre leucocytaire normal et une polynucléose assez peu prononcée, sans hématies nucléées ni myélocytes.

Il y avait donc érythrémie sans myélémie. A ce dernier égard, rappelons que la myélémie n'est pas toujours observée et qu'entre les cas où la myélémie est intense (40 p. 100, cas de Blumenthal) et les cas où elle est nulle, toutes les transitions ont été observées. L'absence de myélémie n'a donc rien ici qui soit en désaccord avec nos idées actuelles

sur le sang dans la polyglobulie que nous étudions ici[1].

Un dernier fait, enfin, mérite de retenir notre attention sur l'appareil circulatoire. C'est l'énorme hypertrophie cardiaque. On peut l'expliquer en partie par une sclérose rénale. Mais on peut aussi invoquer l'augmentation de la viscosité du sang, qui est considérable dans les polyglobulies au point de la quadrupler (cas de Jules Bence). Cette gêne circulatoire pourrait en partie légitimer peut-être l'hypertrophie cardiaque, signalée d'ailleurs, également, par P. Weber.

2° *Congénitalité.* — La « maladie de Vaquez » se révèle en général assez tardivement et dans la plupart des cas vers la trentième ou la quarantième année. Un des cas où la maladie semble s'être manifestée le plus tôt est celui de R. Blumenthal, où la cyanose apparut à 21 ans. La maladie était-elle constituée déjà antérieurement dans ce cas? Il est possible de l'admettre, car l'auteur signale que vers l'âge de 2 ans, la petite malade était déjà dyspnéique.

Dans notre cas, la précocité de l'affection était encore plus grande et plus certaine. Dès la naissance, en effet, l'enfant était non seulement dyspnéique, mais aussi cyanosée. C'est le premier cas, à notre connaissance, de « maladie de Vaquez » congénitale qui ait été signalé.

L'évolution de cette cyanose d'autre part a été très particulière, puisque cette cyanose déjà parfaitement constituée et même accompagnée de dyspnée dès la naissance a rétrocédé à l'apparition des règles et n'a reparu qu'avec la fin de la menstruation.

3° *Absence de splénomégalie.* — La rate, qui dans la plupart des observations est toujours assez volumineuse, était, dans notre cas, de poids absolument normal. Cette absence de splénomégalie prouve que l'hypertrophie de la rate n'est qu'un phénomène contingent comme Parkes Weber l'avait d'ailleurs déjà signalé. Et nous pourrions trouver là un nouvel argument en faveur de l'origine essentiellement myélopathique de la polyglobulie rouge.

1. Voir sur ce point Ménétrier et Aubertin (*loc. cit.* p. 658).

V

ÉTUDE SUR LE PANCRÉAS DIABÉTIQUE

PAR MM.

THOINOT et **GABRIEL DELAMARE**
Professeur — Préparateur
à la Faculté de médecine.

Pour résoudre la question de savoir si le diabète consécutif à la destruction du pancréas relève de la suppression des acini ou de celle des îlots de Langerhans, on a examiné histologiquement le pancréas de nombreux diabétiques et recherché s'il existait une ou plusieurs lésions spécifiques.

Les résultats obtenus ont été assez variables : parfois, on a constaté l'intégrité absolue du viscère; souvent, on a trouvé des altérations à la fois acineuses et insulaires, plus rarement, des altérations exclusivement acineuses ou insulaires.

Il est incontestable que les lésions acineuses et périacineuses ne sont pas propres aux diabétiques; nul n'ignore qu'elles se peuvent rencontrer avec une égale intensité et une notable fréquence chez des sujets exempts de toute glycosurie.

En va-t-il de même pour les anomalies insulaires? Le problème n'est pas encore définitivement résolu car, aux dires des uns, les îlots des témoins sont rarement et légèrement lésés, tandis qu'aux dires de quelques autres, ils seraient aussi fréquemment et aussi intensément lésés que ceux des diabétiques.

De la discussion de ces faits contradictoires, de leur

rapprochement avec les données fournies par la cytologie et par l'histophysiologie, sont nées les trois théories de l'insuffisance acineuse, de l'insuffisance langerhansienne primitive et de l'insuffisance insulaire secondaire.

I. — THÉORIE DE L'INSUFFISANCE ACINEUSE.

Formulée par les anciens anatomopathologistes et notamment par Hansemann, appliquée à certains cas par Gutmann, la théorie de l'insuffisance acineuse est actuellement défendue avec plus ou moins d'exclusivisme par Karakascheff, R. Lépine, Carnot et Amet, Herxheimer.

Comme la cellule hépatique, la cellule acineuse serait bipolaire; elle sécréterait simultanément par son sommet dans la lumière de l'acinus (sécrétion exocrine) et, par sa base, dans les capillaires voisins (sécrétion endocrine).

Suivant R. Lépine, la preuve de la participation des acini à la sécrétion interne serait fournie par les expériences suivantes : *a*) l'injection d'huile dans le canal de Wirsung, la simple ligature de ce conduit seraient suivies d'une augmentation du pouvoir glycolytique du sang; l'exagération de la pression dans les conduits excréteurs du pancréas ne pouvant guère agir sur les îlots de Langerhans, c'est en comprimant les cellules acineuses et en leur faisant déverser plus copieusement leurs produits de sécrétion dans les capillaires que la ligature du canal de Wirsung élèverait le pouvoir glycolytique du sang.

b) L'injection vasculaire de trypsine exalte l'activité glycolytique du sang.

A ces faits, on peut objecter que nul cytologiste n'a vu les grains de zymogène s'accumuler dans le pôle basal de la cellule acineuse et que maints physiologistes (Hoppe-Seyler, Seegen, Arthus, Colenbrander) regardent la glycolyse sanguine comme un phénomène incertain ou cadavérique.

Mais d'autres faits ont été invoqués en faveur de la théorie acineuse : α) Dans des marcottes pancréatiques suffisantes pour empêcher l'apparition du diabète, Ottolenghi a constaté la disparition des îlots de Langerhans. Laguesse,

par contre, dans une greffe analogue datant de 92 jours, a observé « la présence d'éléments endocrines disséminés le long des tubes pancréatiques primitifs, persistants ».

β) Chez un certain nombre de diabétiques, le parenchyme est altéré, tandis que les îlots sont ou paraissent normaux. Kasahara, Ssobolew, Schmidt, Weichselbaum et Stangl, Wright et Joslin, Gutmann, Joneway et Œrtel, Herxheimer, Carnot et Amet ont signalé des cas de ce genre.

L'argument serait très impressionnant si des lésions parenchymateuses, qualitativement et quantitativement identiques, ne se rencontraient très fréquemment chez les non-diabétiques. Accepter la théorie acineuse, c'est, en somme, admettre qu'*une même lésion* peut, sans cause connue, déterminer ou ne pas déterminer le diabète.

II. — THÉORIE DE L'INSUFFISANCE LANGERHANSIENNE PRIMITIVE.

Défendue tour à tour par Ssobolew, Opie, Weichselbaum et Stangl, Finney, Thoinot et Delamare, la conception de l'insuffisance langerhansienne primitive a été récemment acceptée par Lancereaux, Sauerbeck, Lazarus, Lorand, Hoppe-Seyler, Seibel, Thiroloix et Debré.

Les cellules des acini, glandes ouvertes à sécrétion externe, déversent les produits de leur travail dans les origines du canal de Wirsung; les cellules des îlots de Langerhans, glandes endocrines autonomes, livrent aux capillaires voisins les produits de leur activité. De la destruction de ces glandes closes résulte le diabète pancréatique.

Examinons la valeur des faits qui ont permis de formuler cette théorie.

α) Chez des animaux privés de tout hydrate de carbone alimentaire, Jarotsky constate une atrophie des îlots. — L'atrophie insulaire s'accompagnant d'atrophie acineuse, un doute légitime subsiste.

β) Chez des animaux gavés de sucre, Ssobolew enregistre l'augmentation des grains élaborés par les cellules des îlots. De même, chez certains hyperglycémiques, J. Lépine, Thoinot et Delamare observent l'hypertrophie des formations

langerhansiennes. — On peut objecter que cette hypertrophie manque chez de nombreux hyperglycémiques et se peut rencontrer dans les maladies du foie (Ohlmacher) ainsi que dans les intoxications arsenicale ou phosphorée (Carnot et Amet).

γ) Vassale, Schultze, Ssobolew, Laguesse, Dale constatent la persistance des îlots, la disparition des acini après la ligature du canal de Wirsung, opération qui, jamais, ne se montre diabétogène. — Hansemann, Minkowski et M. Lombroso contestent les résultats précédents. Suivant Minkowski, les îlots seraient englobés dans la destruction du parenchyme ; suivant Lombroso, les altérations acineuses et insulaires ne seraient ni profondes, ni définitives.

δ) A l'autopsie des diabétiques, il n'est pas rare de trouver des lésions insulaires qui, d'ailleurs, sont *qualitativement* et *quantitativement* assez variables.

On a signalé :

1° La diminution numérique des îlots (Dieckhoff, Curtis, Sauerbeck) ;

2° Leur absence (Ssobolew, Herzog) ;

3° Leur atrophie (Weichselbaum et Stangl, Schmidt) ;

4° Leur hypertrophie (Jean Lépine, Thoinot et Delamare) ;

5° La caryomégalie ;

6° La cytolyse de leurs éléments constitutifs (Weichselbaum et Stangl, Thoinot et Delamare) ;

7° Leur dégénérescence graisseuse (Weichselbaum et Stangl) ;

8° Leur dégénérescence hyaline (Opie, Gentès, Hansemann, Wright et Joslin) ;

9° Leur dégénérescence calcaire (Weichselbaum et Stangl) ;

10° La dégénérescence pigmentaire (Thoinot et Delamare) ;

11° La sclérose (Lemoine et Lannois, Opie, Gentès, Curtis, etc.) ;

12° L'apoplexie (Weichselbaum et Stangl).

On ne saurait évidemment soutenir l'absolue spécificité

des altérations langerhansiennes, puisque la plupart d'entre elles se peuvent rencontrer chez les témoins : Sauerbeck mentionne la diminution numérique, Dieckhoff et Schlesinger notent la disparition, Dieckhoff voit l'atrophie, Ohlmacher, l'hypertrophie, Ssobolew, Opie, Carnot et Amet enregistrent les dégénérescences graisseuse et hyaline. La dégénérescence pigmentaire est observée par Opie, la sclérose par Opie, Ssobolew, Sauerbeck, l'apoplexie par Sauerbeck, l'infiltration carcinomateuse par Weichselbaum et Stangl ainsi que par Sauerbeck.

La théorie insulaire ne laisserait pas d'être gravement compromise si les recherches d'Opie, Ssobolew, Schlesinger, Finney, Mollaret, Sauerbeck ne prouvaient la rareté et l'habituelle légèreté des altérations langerhansiennes chez les témoins, si les observations de Dieckhoff, Ssobolew, Schmidt, Wright et Joslin, Herzog, Thoinot et Delamare, Sauerbeck ne semblaient démontrer le rôle diabétogène de certaines lésions insulaires, qui sont électives, sinon spécifiques.

L'intégrité des îlots, constatée dans certains diabètes, ne constitue pas une objection bien sérieuse à la théorie qui nous occupe, car rien ne prouve l'origine pancréatique de ces diabètes. On ne peut raisonnablement s'attendre à voir l'atrophie langerhansienne constituer le substratum anatomique de toutes les glycosuries. On conçoit même très clairement que certaines hyperglycémies puissent, à un moment donné, solliciter les défenses naturelles de l'organisme et déterminer l'hypertrophie des glandes closes dont la sécrétion interne agit sur le métabolisme des hydrates de carbone.

Et d'ailleurs, certaines expériences semblent démontrer qu'une altération pancréatique *purement fonctionnelle* peut suffire à provoquer le diabète.

C'est ainsi, par exemple, qu'en injectant à un jeune chien caniche de 4 950 grammes le sérum d'un lapin qui, préalablement, avait reçu sous la peau des macérations de pancréas de chien, broyé dans l'eau salée physiologique, nous avons pu déterminer une glycosurie importante (40 grammes de sucre pour 1 000) et un amaigrissement consi-

dérable (perte de 1450 grammes en 45 jours), sans que l'examen histologique le plus minutieux du pancréas nous permette de déceler la moindre lésion acineuse ou insulaire [1]. Seuls, les reins présentaient d'une façon typique la lésion d'Armanni-Ehrlich.

ε) En faisant absorber à des diabétiques l'extrait du tissu insulaire de certains poissons, Rennie aurait obtenu des résultats favorables. L'essai est à coup sûr intéressant, mais évidemment, il demande confirmation.

III. — THÉORIE DE L'INSUFFISANCE INSULAIRE SECONDAIRE.

Pour les partisans de l'insuffisance langerhansienne primitive, les îlots sont, conformément à l'opinion de Diamare, des glandules endocrines absolument indépendantes du parenchyme exocrine qui les environne. Telle n'est pas l'opinion de Laguesse qui, avec Lewaschew, pense que chaque acinus, après avoir sécrété suivant le mode exocrine, se transforme en îlot endocrine, puis redevient acinus. La réalité de ces perpétuelles transformations serait prouvée par l'existence de *formes de transition* entre l'acinus et l'îlot (déconstruction d'acinus), entre l'îlot et l'acinus (reconstruction d'acinus).

Ces notions, encore discutées, ont été appliquées à l'anatomie pathologique par Curtis et Gellé. Ces auteurs admettent qu'une lésion du tissu acineux ou périacineux peut s'opposer à la transformation des acini en îlots, perturber la sécrétion interne du pancréas et, par suite, provoquer le diabète.

Ainsi, à côté du diabète par insuffisance insulaire primitive, il y aurait des diabètes liés à l'insuffisance insulaire qui résulte d'une lésion parenchymateuse. Cette lésion parenchymateuse déterminerait soit l'altération secondaire,

1. Dans cette expérience, le sucre urinaire a été caractérisé non seulement par la liqueur de Fehling et le bismuth, mais encore par la fermentation de la levure de bière. Les dosages ont été effectués au polarimètre. — L'animal a été sacrifié alors qu'il présentait une température rectale de 33°. — Les fragments du pancréas ont été fixés immédiatement, les uns, dans le mélange de Bouin, les autres, dans le liquide J. de Laguesse.

soit l'agénésie des îlots. On trouverait alors un nombre considérable de formes de transition plus ou moins anormales.

Acceptée par Hallion, la théorie de Laguesse, Curtis et Gellé s'applique aux cas nombreux dans lesquels on trouve des lésions mixtes acino-insulaires. Elle cadre moins bien, il faut le reconnaître, avec ceux dans lesquels l'examen microscopique ne semble déceler que des lésions électives, acineuses ou insulaires. Elle n'explique guère pourquoi les altérations acineuses ne retentissent pas constamment sur les îlots.

Toutefois, il serait prématuré de porter un jugement définitif sur cette théorie de conciliation qui peut, du moins, avoir le mérite de provoquer des recherches nouvelles sur une question dont la complexité égale l'intérêt.

*
* *

Nous avons examiné le pancréas de sept diabétiques : quatre fois, il s'agissait de diabètes maigres, rapidement mortels; trois fois, il s'agissait de « diabètes gras ».

Observation I. — *Diabète grave terminé au bout de 14 mois par un coma hyperthermique; intégrité macroscopique du pancréas; caryolyse et plasmolyse de nombreuses cellules insulaires.*

A..., 32 ans, fleuriste, entre le 10 février 1905 à l'hôpital Saint-Antoine.

Antécédents héréditaires. — Père mort de pneumonie à 45 ans; mère morte de tuberculose pulmonaire à 42 ans. Aucun membre de la famille n'est obèse, goutteux ou diabétique.

Antécédents personnels. — Dans l'enfance : rougeole, scarlatine et varicelle.

A 15 ans : menstruation; à 20 ans : grossesse normale et accouchement d'un enfant sain.

Début du diabète. — En février 1904, A... prend la grippe, et, pendant la convalescence de cette maladie, elle est incommodée par une sécheresse insolite de la bouche. En mai 1904, une soif inextinguible la torture incessamment; en juin, son appétit augmente d'une façon remarquable; les mictions sont fréquentes et d'une abondance inusitée. L'amaigrissement et l'asthénie font des progrès inquiétants.

En novembre, l'examen des urines décèle l'existence d'une importante glycosurie (168 grammes de sucre par 24 heures). Sous l'influence

d'un régime spécial, de l'antipyrine et de l'arséniate de soude, la glycosurie diminue, les forces reparaissent, l'amaigrissement s'arrête. Mais cette amélioration est éphémère et, bientôt, la malade se voit obligée d'entrer à l'hôpital.

On constate lors de son entrée (10 février 1905) qu'elle est très pâle et très maigre; elle ne pèse que 41kg,500.

Quotidiennement, elle émet 8 litres d'urines qui renferment 300 grammes de sucre, mais ne contiennent pas d'albumine.

La faim et la soif sont des plus vives. La bouche est sèche, les gencives sont enflammées, les dents branlantes.

Pénibles, les digestions s'accompagnent de pesanteur et de gonflement épigastriques. Pas de nausées ni de vomissements; constipation habituelle.

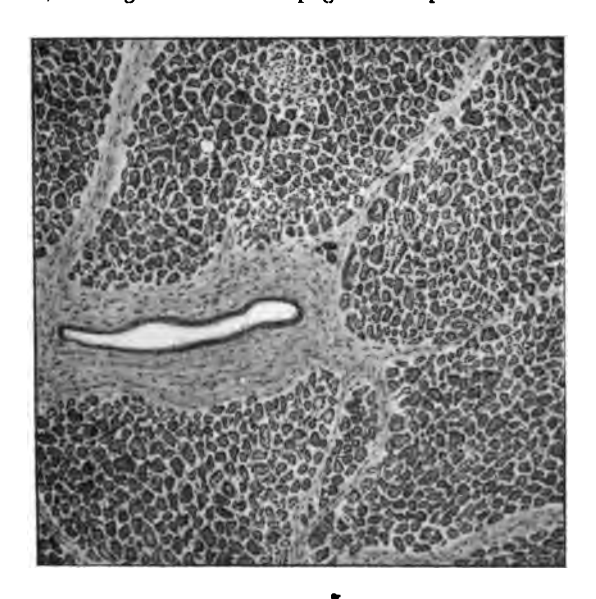


Fig. 1. — Pancréas de l'observation I à un faible grossissement : on voit le développement quelque peu anormal du tissu conjonctif autour du canal excréteur; on aperçoit au bas de la figure un ilot assez volumineux qui tranche nettement sur le fond plus sombre des acini.

Léger tympanisme abdominal; pas de clapotage gastrique; foie normal.

Aménorrhée absolue depuis le mois de juin 1904.

Poumons et cœur sains; pouls = 76; tension mesurée au sphygmomanomètre de von Basch = 13.

Abolition des réflexes tendineux; intégrité de la sensibilité (subjective, objective) et de la motricité.

Le 17 février, à midi, la malade ingère une capsule de gluten contenant 5 centigrammes de bleu de méthylène. L'élimination du pigment commence à 6 heures du soir et se prolonge pendant 48 heures.

Le salol est dédoublé.

5 grammes d'extrait sec de matières fécales contiennent $0^{gr},74$ de graisses.

Le 24 février, l'analyse des urines donne les résultats suivants :

Quantité émise pendant 24 heures : 3 litres.
Densité = 1 041.
Réaction acide.
Matières fixes : 95.
— organiques : 80,60.
— minérales : 12,50.

Chaque litre d'urine contient :

Urée : $12^{gr},60$.
Acide urique : $0^{gr},44$.
Azote total : $5^{gr},10$.
Phosphates : $2^{gr},45$.
Sucre : 61 grammes.
Acétone : traces.
Chlorures (en Na) : $4^{gr},80$.
— (en Cl) : $2^{gr},78$.

Le sang contient $5^{gr},58$ de glucose par litre. *In vitro*, il perd 12 centigrammes de sucre par heure dans les quatre premières heures qui suivent la prise[1].

Le 3 avril, notre malade éprouve une sensation d'oppression intense et ressent des douleurs thoraciques diffuses, la percussion et l'auscultation ne révèlent aucune anomalie.

Le 5, à 7 heures du matin, impression de grande fatigue et de malaise indéfinissable ; deux heures plus tard, coma.

La perte du sentiment, la résolution musculaire sont complètes; il n'y a ni convulsions, ni odeur spéciale de l'haleine. Le pouls filiforme est à 120.

La température qui, à 11 heures du matin, est de 37°,8, ne tarde pas à monter : elle atteint 38° à midi, 38°,5 à 1 heure, 38°,8 à 2 heures, 38°,9 à 5 heures, 39° à 6 heures, 39°,8 à 7 heures, 39°,9 à 10 heures, 40°,4 à 11 heures du soir, au moment de la mort.

L'autopsie est faite le 7 avril 1905, à 10 heures du matin, par un temps très froid. Elle ne révèle que deux lésions grossières : 1° la présence d'un petit tubercule crétacé au sommet du poumon droit; 2° l'existence d'altérations très marquées des deux reins qui, ensemble, pèsent 350 grammes. Macroscopiquement, tous les autres viscères, y

1. Les dosages nécessaires ont été effectués par l'un de nous dans le laboratoire de M. Bouchard, sous la direction de M. Desgrez auquel nous adressons nos remerciements les plus sincères.

compris le pancréas et le névraxe, paraissent sains; le cœur pèse 240 grammes; le foie, 1 510 grammes; la rate, 75 grammes; le pancréas, 55 grammes; le corps thyroïde, 15 grammes; l'hypophyse, 1gr,50; chaque surrénale, 5 grammes.

Nous avons pratiqué l'examen histologique du pancréas, du foie, des reins, des surrénales, du corps thyroïde, de l'hypophyse, des ovaires et des centres nerveux.

Les fragments ont été fixés dans le formol à 10 p. 100, inclus dans

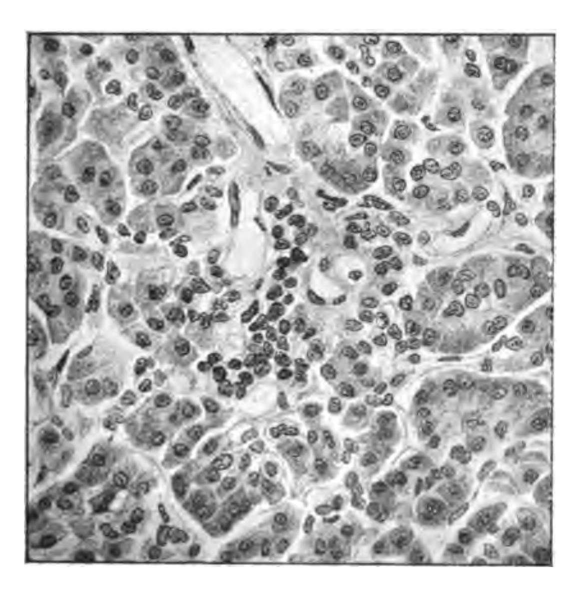


Fig. 2. — Même pancréas à un plus fort grossissement. Remarquer au centre de la figure, entre des capillaires nombreux, un amas irrégulier de cellules à noyaux déformés et picnotiques qui constituent les vestiges presque méconnaissables d'un ilot de Langerhans.

la paraffine et coupés avec le microtome de Minot. Pour la recherche de la graisse, nous avons fait agir le Sudan III sur des coupes obtenues au moyen du microtome à congélation de Iung.

Pancréas. — Autour de certains canaux excréteurs, le tissu conjonctif est quelque peu augmenté de volume; les acini sont normaux (voyez fig. 1).

Les îlots de Langerhans sont nombreux et, souvent, de volume assez considérable.

De prime abord, il semble donc s'agir d'un diabète qui, bien que maigre et grave, n'a rien de pancréatique.

Toutefois, si l'on étudie attentivement les cellules insulaires, on ne

tarde pas à se convaincre qu'elles sont fréquemment altérées ; la caryolyse et la plasmolyse sont, en effet, loin d'être rares.

Il y a plus, on trouve quelques îlots manifestement atrophiés et presque méconnaissables au niveau desquels les noyaux sont déformés et hyperchromatiques (voy. fig. 2).

Il nous semble difficile d'admettre l'origine purement cadavérique de ces lésions presque uniquement insulaires.

Ajoutons que nous avons observé quelques formes de transition acino-insulaires.

Foie. — Dans le foie, la majorité des cellules est infiltrée de graisse et de pigment ocre ; souvent, le noyau est volumineux ou double.

Reins. — Dans les reins, nous avons constaté l'intégrité à peu près complète des glomérules de Malpighi, la dégénérescence granulo-graisseuse de quelques cellules des tubes contournés, la dégénérescence hyaline de presque tous les épithéliums qui bordent les anses de Henle et les tubes droits. Si quelques-uns des éléments qui ont subi la dégénérescence hyaline contiennent du glycogène, la majorité d'entre eux en est complètement dépourvue.

Surrénales. — Les surrénales sont saines : la zone médullaire adrénalinogène est plutôt amincie ; la paroi des veines centrales est légèrement épaissie.

Corps thyroïde. — Dans le corps thyroïde, les travées conjonctives interlobulaires sont quelque peu augmentées de volume ; il y a prédominance des vésicules de petites et de moyennes dimensions. Quant aux cellules glandulaires, elles ne sont ni hyperplasiées, ni dégénérées.

Hypophyse. — L'hypophyse contient, comme à l'état normal, des cellules chromophobes, des éléments cyanophiles et de nombreuses cellules acidophiles. Les vaisseaux sont gorgés de sang ; il n'y a aucune espèce d'altérations dégénératives.

Ovaires. — Les ovaires renferment de nombreux ovules et de nombreux corps jaunes ; l'un des ovules est très volumineux et ne semble pas éloigné de sa maturation. Parmi les corps jaunes, les uns sont petits, cérébroïdes et scléreux ; les autres sont grands et riches en cellules adipopigmentaires. Les granulations graisseuses sont, en majorité, solubles dans l'alcool (lécithines) ; quelques-unes d'entre elles cependant résistent à l'action de l'alcool chaud et se dissolvent dans l'acétone (graisses neutres).

Névraxe. — Les centres nerveux et les plexus choroïdes sont normaux.

OBSERVATION II. — *Diabète grave ; lithiase pancréatique ; destruction presque totale des acini ; persistance, hypertrophie et autonomie des îlots de Langerhans qui apparaissent libres, appendus à leurs capillaires dans une atmosphère graisseuse. Caryomégalie, déformations nucléaires, picnose et plasmolyse fréquentes au niveau des cellules insulaires.*

MM. Achard et Lœper ont bien voulu nous donner quelques fragments du pancréas d'un homme qui mourut dans le coma après avoir présenté le syndrome douloureux révélateur de la lithiase du canal de Wirsung et les signes d'un diabète grave (glycosurie quotidienne de 350 à 400 grammes, amaigrissement intense).

L'analyse histologique de ce pancréas nous a montré l'existence d'une importante sclérose péricanaliculaire, périlobulaire et périacineuse.

Ancienne et fibreuse autour des canaux de Wirsung, cette sclérose

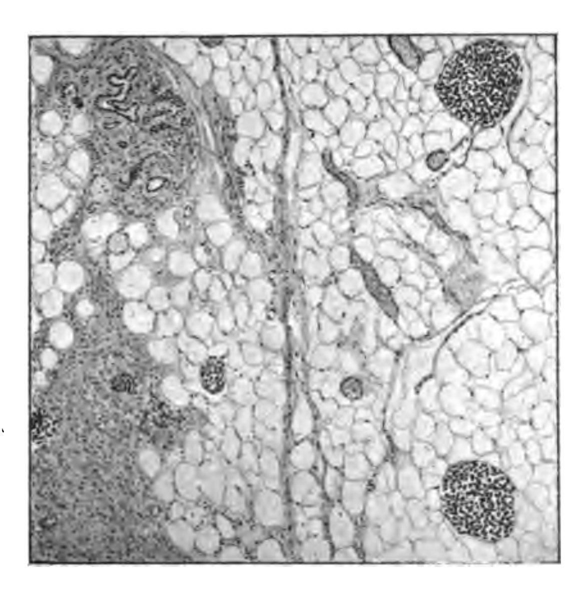


Fig. 3. — Pancréas de l'observation II vu à un faible grossissement. A gauche, canaux excréteurs enserrés dans une gangue scléreuse; à droite, ilots de Langerhans libres dans le tissu connectivo-adipeux.

est fibrillaire et s'accompagne d'une infiltration cellulaire assez abondante autour des lobules glandulaires. De multiples amas graisseux ont envahi le tissu conjonctif.

Tandis que les acini ont presque complètement disparu, les îlots de Langerhans subsistent nombreux et volumineux (voy. fig. 3). Certains d'entre eux apparaissent isolés et complètement indépendants au milieu du tissu connectivo-adipeux ambiant. Dénués de toutes connexions avec les canaux excréteurs, ces amas cellulaires pleins sont, en quelque sorte, appendus aux vaisseaux capillaires qui semblent constituer leurs voies d'excrétion [1].

1. Une pareille indépendance des ilots s'enregistre également dans les pancréatites non diabétogènes. Par contre, on ne l'observe ni chez l'homme,

Notons que, parmi les cellules qui constituent ces îlots, nombreuses sont celles dont le noyau est déformé, picnotique, géant ou multiple, dont le protoplasme est détruit ou en voie de destruction (voy. fig. 4).



Fig. 4. — Un ilot de Langerhans du même pancréas vu à un fort grossissement. Remarquer que cet organe est en quelque sorte appendu à un capillaire sanguin. Remarquer aussi la caryomégalie, la picnose, les déformations nucléaires, la plasmolyse de nombreuses cellules insulaires. Noter la fréquence des éléments binucléés.

ni chez le chien normal. C'est, seulement, chez le jeune canard que nous avons pu trouver des ilots de Langerhans libres dans le péritoine juxtapancréatique. Nos recherches ne nous permettent pas de dire s'il s'agit d'une anomalie ou d'une disposition fréquente; elles nous ont simplement permis de constater que ces ilots libres et aberrants pouvaient fort bien être respectés par la pancréasectomie en apparence totale, opération qui, chez le canard, n'est pas diabétogène.

Nous n'avons pas rencontré la moindre forme de transition entre les vestiges aciniques et les îlots.

OBSERVATION III. — *Diabète grave, terminé au bout de deux ans par le coma; sclérose pancréatique péricanaliculaire; intégrité acino-insulaire.*

Un malade de MM. Mosny et Malloizel est diabétique depuis deux ans; ses urines contiennent chaque jour 100 grammes de sucre; la polydipsie, la polyphagie, la polyurie et l'amaigrissement ne tardent pas à devenir extrêmes. Il se tuberculise et meurt dans le coma.

Macroscopiquement, le pancréas est petit et dur; microscopiquement, il est le siège d'une sclérose dense, surtout fibreuse qui, manifestement, prédomine autour des canalicules excréteurs et des vaisseaux. Essentiellement interlobaire, cette sclérose ne pénètre guère à l'intérieur des lobules. Il est intéressant de noter en passant que ce tissu de sclérose est toujours très riche en fibres élastiques.

Les acini et les îlots de Langerhans sont normaux; il n'y a pas de formes de transition.

Le foie est très congestionné; gorgés de globules rouges, les capillaires dissocient les travées cellulaires. Le tissu conjonctif des espaces portes présente un développement quelque peu anormal.

Le noyau des cellules hépatiques est souvent très hypertrophié; tantôt il apparaît clair, homogène, vésiculeux; tantôt il se montre bourgeonnant et creusé de vacuoles plus ou moins considérables.

Il n'est pas rare d'observer des noyaux qui s'allongent et s'étranglent à leur partie moyenne pour se diviser, semble-t-il, suivant le mode direct ou amitotique. Le protoplasma restant indivis, on observe fréquemment des cellules multinucléées. Parfois, les deux noyaux d'un même élément sont de taille et de chromaticité identiques; parfois, l'un des noyaux est petit et pourvu d'une quantité normale de chromatine, tandis que l'autre est volumineux et hydropique.

Enfin, il n'est pas inouï de rencontrer des cellules hépatiques pourvues de trois et même de quatre noyaux alignés en file verticale ou superposés en amas.

Pauvre en glycogène, le protoplasme contient quelquefois des granulations biliaires.

OBSERVATION IV. — *Diabète grave; coma. Sclérose et lipomatose du pancréas; intégrité des cellules acineuses; sclérose péri- et intralangerhansienne.*

Un diabétique, tuberculeux très amaigri, soigné par M. E. Hirtz à l'hôpital Necker, tombe brusquement dans le coma à la suite d'une avulsion dentaire.

Son pancréas ne pèse 33 grammes. Il est le siège d'une importante sclérose péricanaliculaire, périvasculaire, péri- et intralangerhansienne. On remarque aussi une abondante infiltration adipeuse qui dissocie les

lobules et pénètre même à leur intérieur. Les îlots de Langerhans sont rares, sclérosés, tandis que les cellules acineuses sont normales. On ne trouve pas de formes de transition.

Observation V. — *Diabète gras; sclérose péricanaliculaire et lipomatose inter et intra-lobulaire; intégrité des acini et des îlots; cirrhose portale.*

M. Aynaud a eu l'obligeance de nous donner quelques fragments du pancréas et du foie d'un diabétique gras, mort, sans coma, d'une affection intercurrente.

Ce pancréas est le siège d'une légère sclérose péricanaliculaire, et d'une lipomatose assez marquée, qui, de place en place, pénètre à l'intérieur des lobules.

Les acini et les îlots de Langerhans sont sains; il n'y a pas de formes de transition.

Dans le foie, importante cirrhose portale. Cette observation montre bien que les altérations hépatiques ne retentissent pas toujours sur les îlots.

Observation VI. — *Diabète gras; sclérose périvasculaire, péricanaliculaire et interlobaire; légère sclérose périacineuse et périinsulaire. Thrombose d'une artère pancréatique.*

Le pancréas et le foie ont été recueillis par M. Aynaud.

Dans le pancréas, nous trouvons une importante sclérose fibreuse périvasculaire, péricanaliculaire, et interlobaire; par places, le tissu conjonctif péri-acineux et péri-insulaire est épaissi et œdématié.

Les artères sont épaissies; l'une d'elles est thrombosée (voy. fig. 5); les veines sont congestionnées, les lymphatiques sont dilatés, et remplis de nombreuses boules de substance colloïde.

Les acini sont normaux; les îlots de Langerhans sont très nombreux, et de taille assez variable; il en est de gigantesques. Si les uns sont absolument normaux, les autres sont altérés, sclérosés ou en cytolise. Il n'y a pas de formes de transition.

Le foie est congestionné; le tissu conjonctif des espaces portes est légèrement proliféré. Il n'est pas rare de trouver dans les cellules hépatiques de grosses vésicules graisseuses, et quelques amas pigmentaires. La caryomégalie, le bourgeonnement et la vacuolisation nucléaires sont d'observation fréquente.

Observation VII. — *Diabète gras; sclérose péricanaliculaire, périacineuse, péri et même intra-insulaire.*

M. Dufour a eu l'extrême obligeance de nous confier quelques coupes du pancréas et du foie d'un diabétique arthritique. Sur les coupes du pancréas, nous avons trouvé de la congestion, de la lipomatose, une sclérose péricanaliculaire, périacineuse, péri- et même intra-insulaire.

Les acini, riches en cellules centro-acineuses, paraissent normaux.

Très nombreux, les îlots de Langerhans sont, les uns, petits, les autres, volumineux.

Dans les îlots volumineux et, en apparence, presque normaux, il



Fig. 5. — Pancréas de l'observation VI. A droite, artère thrombosée; à gauche, parenchyme pancréatique dans lequel on remarque la coupe de deux ilots : l'ilot supérieur, quoique légèrement sclérosé, est presque normal ; l'îlot inférieur, très volumineux, est constitué par des cellules altérées.

n'est pas rare de noter la caryomégalie, la picnose et la déformation nucléaire (voy. fig. 6).

Les phénomènes de picnose sont infiniment plus fréquents dans les îlots petits et atrophiés.

Enfin, notons la fréquence des formes de transition; quelques-unes d'entre elles sont même isolées du parenchyme voisin par une bande de tissu conjonctif. Le protoplasme des éléments cellulaires est tantôt creusé de vacuoles, tantôt en voie de dégénérescence albumineuse.

A l'examen du foie, on est frappé par la congestion des capillaires

intra-lobulaires, par l'existence d'une légère infiltration cellulaire portale, et surtout par l'énorme accumulation de graisse qui charge les cellules hépatiques. Ces éléments contiennent également des grains de

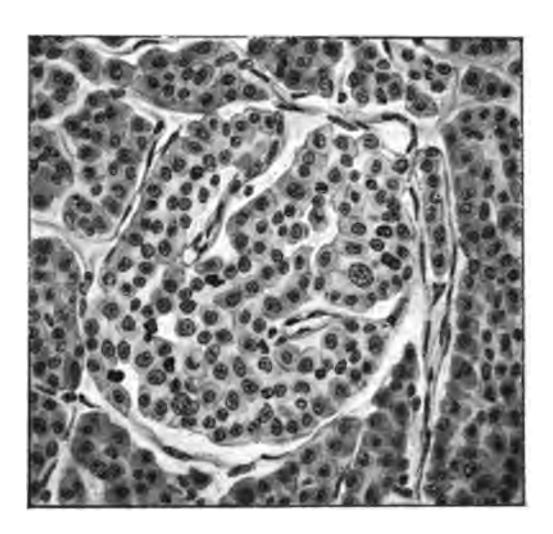


Fig. 6. — Ilot de Langerhans volumineux de l'observation VI. — Quoique presque normal, cet ilot contient quelques éléments dont les noyaux sont picnotiques ou de taille anormale.

pigment biliaire, et souvent leurs noyaux sont gigantesques, hydropiques ou vacuolisés.

Tels sont les faits anatomo-cliniques qu'il nous a été possible de recueillir pendant le cours de ces deux dernières années.

Au point de vue histo-pathologique, ils se peuvent répartir en quatre groupes :

α) Dans l'observation I, nous ne trouvons que des lésions insulaires ;

β) Dans l'observation II, les lésions interstitielles et acineuses sont considérables, tandis que les lésions insulaires, plus discrètes, sont susceptibles d'échapper à un examen superficiel ;

γ) Dans les observations III et V, les lésions, uniquement interstitielles, épargnent également les cellules acineuses et les cellules insulaires ;

δ) Dans les observations IV, VI et VII, les lésions sont à la fois parenchymateuses et insulaires.

Dans ces conditions, nous est-il possible de formuler une conclusion probable, sinon certaine, sur l'origine acineuse ou insulaire du diabète pancréatique?

De prime abord, les observations I, IV, VI et VII paraissent favorables à la conception de l'insuffisance langerhansienne, alors que les observations II, III et V semblent plaider en faveur de la théorie acineuse.

Examinons tout d'abord les trois observations susceptibles d'être revendiquées par les partisans de l'insuffisance acineuse. L'observation II, dans laquelle nous enregistrons non seulement la destruction des acini, mais la persistance de quelques gros îlots de Langerhans, est, il faut le reconnaître, bien impressionnante. Par une bizarre antinomie, elle apparaît comme très propre à démontrer que les îlots de Langerhans sont bien des glandes vasculaires sanguines, indépendantes du parenchyme exocrine et que leurs produits de sécrétion n'interviennent à aucun titre dans le métabolisme des hydrates de carbone.

Ainsi, l'on est conduit à admettre que la destruction des acini qui, souvent, n'entraîne pas le diabète, peut, dans certains cas, provoquer la disparition d'une sécrétion interne glycolysante, différente de la sécrétion insulaire.

Ce sont là des hypothèses bien aventureuses et nous croyons qu'il est à la fois plus simple et plus logique de renoncer à cette interprétation compliquée et de faire jouer un rôle dans la genèse du diabète aux lésions insulaires qui coexistent avec les altérations parenchymateuses.

Quant aux observations III et IV, elles ne sont en réalité pas plus favorables à la théorie parenchymateuse qu'à la théorie insulaire, car elles ne comportent que des lésions interstitielles, banales. L'absence de lésion insulaire n'aurait de valeur que si l'origine pancréatique de ces diabètes était prouvée d'une façon certaine.

Les observations I, IV, VI et VII nous paraissent, au contraire, plus ou moins nettement favorables à la conception de l'insuffisance insulaire.

L'observation I nous apparaît même comme un nouvel exemple d'insuffisance langerhansienne primitive et élective. Il nous paraît difficile d'admettre la nature nerveuse, rénale ou hépatique de ce diabète maigre.

Ajoutons que nous n'avons remarqué aucune relation de causalité précise entre la présence des altérations insulaires et celle des lésions hépatiques, surrénales, thyroïdienne ou hypophysaire.

Les glandes surrénales, thyroïde et pituitaire nous ont paru normales à tous égards.

Les observations VI et VII sont propres à démontrer une fois de plus qu'en clinique humaine, comme en physiologie expérimentale, le diabète pancréatique peut évoluer *lentement* et *sans amaigrissement*.

L'ancienne et classique formule (diabète pancréatique = diabète maigre) doit donc être doublement modifiée, car s'il est certain que tous les diabètes maigres ne sont pas d'origine pancréatique, il est bien vraisemblable que certains diabètes gras, dits arthritiques ou constitutionnels, ne sont que les expressions d'une insuffisance pancréatique atténuée.

VI

RECHERCHES SUR LES GLANDULES PARATHYROIDIENNES DU CHIEN

PAR

L. ALQUIER

Chef des travaux anatomiques à la Clinique des maladies nerveuses.

La signification des glandules parathyroïdiennes, et, particulièrement, leurs relations avec le thyroïde, sont, actuellement, diversement interprétées. Ceci tient, en partie, à la difficulté, souvent insurmontable, que présente l'ablation isolée et complète des parathyroïdes et aux fréquentes variations de leur nombre et de leur situation.

Après avoir étudié avec soin, chez le chien, l'anatomie normale du système parathyroïdien, nous avons, après bien d'autres, essayé de déterminer les modifications possibles des glandules restées en place lors de l'ablation partielle du système thyro-parathyroïdien et fait la même recherche chez cinq chiennes à qui nous avions enlevé l'une des capsules surrénales.

Avant d'exposer nos recherches personnelles, nous résumerons celles de nos devanciers.

I. — ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION

En 1880, Sandström découvrit les « glandules parathyroïdiennes » chez l'homme et dans plusieurs espèces animales.

Chez l'homme, il les a trouvées constantes, sur 50 sujets.

D'habitude, dit-il, il y en a deux, situées au-dessus et au-dessous de la pénétration, dans l'organe, de l'artère thyroïdienne inférieure. La supérieure est parfois située entre le corps thyroïde et la trachée ou dans le tissu cellulo-adipeux qui entoure cet organe; elle se trouve, le plus souvent, au niveau d'origine du muscle crico-pharyngien. L'inférieure, plus variable, peut être jusqu'à 2 centimètres au-dessous du corps thyroïde.

Les glandules sont unies au thyroïde par du tissu cellulaire lâche et peuvent être pédiculées : leur disposition n'est pas symétrique.

Leur couleur, d'un rouge brun, les distingue mal de la graisse qui les environne. De forme aplatie (lenticulaire), elles ne mesurent souvent pas plus de 2 millimètres d'épaisseur, sur 5-15 millimètres dans les autres sens : 3 à 16 millimètres en moyenne.

Elles sont irriguées par la thyroïdienne inférieure; les veines vont à la thyroïdienne, soit directement, soit indirectement, par l'intermédiaire des veines qui couvrent la surface du thyroïde.

Sandström n'en a jamais trouvé plus de 2 de chaque côté : 5 fois, il n'a pu en découvrir qu'une seule de chaque côté et 2 fois une seule en tout, mais il dit lui-même que ses recherches sont incomplètes.

Histologiquement, les parathyroïdes sont constituées par des cellules du volume d'un globule rouge, présentant un gros noyau homogène et un protoplasma finement granuleux, à contours mal délimités, plus dense autour du noyau. Elles contiennent des granulations graisseuses en quantité parfois considérable et de petites masses colloïdes.

Leur disposition est variable : le plus souvent, surtout à la périphérie des organes, les cellules sont réunies en masses compactes que traverse un réticulum capillaire. D'autres fois, les cellules se disposent en travées figurant un réticulum dont les mailles sont occupées par les vaisseaux sanguins. Parfois, enfin, on voit des amas de cellules disposées en forme de follicules. Il est plus exceptionnel de rencontrer des alvéoles à contenu colloïde. Toutes ces variétés peuvent

être réunies dans la même glande, qui peut aussi n'en contenir qu'une seule. Le tissu interstitiel renferme de la graisse en abondance et de nombreux vaisseaux. Sandström a rencontré des kystes du volume d'une tête d'épingle, renfermant une masse homogène, conglomérée.

Pour lui, les parathyroïdes sont des glandules thyroïdiennes embryonnaires. Avant Sandström, Wœlfler (1880) et Remak, qui les avaient signalées, avaient émis la même opinion.

Malgré la description de Sandström, les parathyroïdes restèrent à peu près oubliées jusqu'en 1891. Stieda les assimile à la glande carotidienne; Baber (1882) en fait des thyroïdes embryonnaires; Krause les mentionne simplement dans son Anatomie du lapin.

Les recherches de Gley (1891-92) montrèrent l'extrême importance de ces organes, que Gley et Phisalix[1] considéraient alors comme des thyroïdes embryonnaires. Cependant, Gley et Nicolas[2], étudiant histologiquement les parathyroïdes de lapins thyroïdectomisés, constataient l'absence de vacuoles et de substance colloïde et virent seulement, de 6 à 18 jours après l'opération, une sorte de condensation et de réduction de volume du noyau et du protoplasma, qui deviennent plus colorables. Une seule fois, ils notèrent de rares figures de caryocinèse.

En 1893, MM. Chantemesse et Marie[3] étudiaient à nouveau la disposition des parathyroïdes chez l'homme et décrivaient : 1° un groupe inférieur, formé de 2-3 grains entourant l'artère thyroïdienne inférieure, à son entrée dans le thyroïde, et 2° une glande inconstante, annexée à la thyroïdienne supérieure. La même année, Nicolas[4] décrivait, chez les cheiroptères, une glandule analogue à l'intérieur des lobes thyroïdiens.

Les parathyroïdes internes sont bien toutes connues depuis les travaux de Kohn[5] qui signale leur existence chez

1. Gley et Phisalix, *Bull. de la Soc. de Biol.*, 1893, p. 219.
2. Gley et Nicolas, *Soc. de Biol.*, 1895, p. 216.
3. Chantemesse et Marie, *Semaine médicale*, 1893.
4. Nicolas, *Soc. des Sciences de Nancy*, 1893.
5. Kohn, *Arch. f. mikr. Anat.*, 1895 et 1896.

les animaux, mais non chez l'homme, qui ne posséderait qu'un « seul corpuscule épithélial » de chaque côté. Cependant, Schaper[1] et Muller[2] constatèrent la présence, chez l'homme, d'une parathyroïde interne de chaque côté. Quant aux externes, Muller les trouve constantes, une ou deux de chaque côté, symétriquement placées près de l'*extrémité supérieure* du thyroïde : leur volume habituel est celui d'un grain de chènevis, avec, comme maximum, 7 millimètres (chez un enfant de 8 ans). La réunion des vaisseaux, en un hile, donne aux glandules un aspect réniforme en coupes transversales. D'abord rouges, elles pâlissent avec l'âge, et ne se distinguent plus de la graisse environnante que par leur consistance plus ferme.

Schaper, chez 3 adultes, n'en trouve qu'une de chaque côté et, dans un cas, une seule en tout. Un enfant de 3 ans en avait 2 à gauche, une à droite : un nouveau-né présentait 2 parathyroïdes dans chaque lobe, avec, en plus, un peu au-dessous de la bifurcation de la carotide, 2 petits grains de même structure, Schaper dit avoir observé la transformation thyroïdienne de la glande, après la thyroïdectomie dans les parathyroïdes internes du mouton et de l'homme.

Les parathyroïdes ont depuis été décrites chez un grand nombre d'animaux; elles paraissent à peu près constantes chez les mammifères.

Kohn ajoutait, à la description histologique de Sandström, les détails suivants : le tissu glandulaire peut affecter 3 formes : compacte, réticulée, lobulée, suivant le degré de développement du tissu conjonctif : ce sont 3 étapes d'une même évolution, mais semblant indépendantes de l'âge du sujet et plutôt en rapport avec l'espèce animale. Les 2 premières peuvent coexister dans la même glandule (Rat). La forme compacte s'observe surtout à la périphérie, la réticulée, au voisinage du hile; la 3e est rare : Kohn l'a rencontrée chez un homme de 57 ans.

Sous la capsule glandulaire et les septa, on trouve une assise de cellules régulièrement disposées « en palissade ».

1. Schaper, *Archiv f. mikr. Anat.*, 1896.
2. R. Müller, *Ziegler's Beitrage*, 1896.

D'après le même auteur, la parathyroïde interne présente la même structure, mais avec une particularité intéressante : à la périphérie, la glandule envoie dans les interstices, entre les vésicules thyroïdiennes du voisinage, des traînées de cellules de structure compacte ; ces traînées sont d'abord limitées à la périphérie par une rangée de cellules cylindriques, puis ces caractéristiques se perdent insensiblement, et les cellules se confondent avec les éléments interacineux du thyroïde.

C'est, d'après Kohn, cette zone de transition (que Muller n'a pas retrouvée), qui aurait été décrite comme stade de transformation des parathyroïdes vers le type thyroïdien (par Schaper et W. Edmunds).

Blumenthal et Jacoby[1] n'ont trouvé, dans les parathyroïdes laissées en place après des ablations incomplètes de l'appareil thyroïdien, aucune évolution dans le sens thyroïdien, et dénient aux deux glandes toute parenté histologique.

Dans sa thèse, Verdun étudie surtout le développement des glandules. La variabilité de nombre des parathyroïdes externes serait peut-être due au déplacement des internes. Les formations kystiques n'y sont pas rares ; ce sont de petits kystes à épithélium cubique ou cylindrique, à contenu granuleux ou colloïde (rudiment de sécrétion les rapprochant du thyroïde et de l'hypophyse) ; parfois, ils subissent la dégénérescence cystique.

Lusena[1] admet que ces formations ne sont pas rares ; elles indiqueraient que l'organe se développe aux dépens de l'intestin céphalique.

Vassale et Generali[2] décrivent deux sortes de cellules : les unes finement granuleuses, d'autres avec de grosses granulations se colorant par l'orange. Ces deux ordres d'éléments existent chez l'homme ; le premier représenterait le stade de repos, le deuxième le stade d'activité.

Capobianco et Mazziatti[3] trouvent que dans les vaisseaux

1. Lusena, *Acad. de médecine de Gênes*, 28 mars 1898.
2. *Soc. méd. chir. de Modène*, 1898.
3. Capobianco et Mazziatti, *Giornale internaz. della sc. med.*, 1899.

sanguins le nombre des leucocytes est augmenté, par rapport à celui des hématies, et décrivent des granulations spéciales, qu'ils considèrent comme un produit de sécrétion.

Lusena[1] résume très brièvement la structure des parathyroïdes. Les cellules, dit-il, ont un protoplasma si délicat, qu'on ne peut l'étudier sur des cellules isolées. De forme cubique ou polyédrique, elles sont disposées en cordons anastomosés entre eux ; au centre de l'organe, chaque cordon de cellules montre, en coupe, un septum conjonctif médian, contenant des vaisseaux sanguins, avec, de chaque côté, une file de cellules. A la périphérie de l'organe, se trouve une assise de cellules sous-capsulaires, régulièrement disposées.

Benjamins[2] ajoute aux travaux de ses devanciers quelques détails ; il décrit la situation des parathyroïdes de l'homme au niveau de l'entrée, dans le thyroïde, des deux branches de l'artère thyroïdienne inférieure ; leur situation ne varie que dans une étendue de 1 cm. environ ; on peut les considérer comme symétriques. Jamais il n'en a vu plus de deux ; lorsque ce nombre paraît augmenté, il s'agit de parathyroïdes polylobées, mais réunies par un pont de substance glanduleuse. Les parathyroïdes internes sont, chez l'homme, tellement rares, que l'auteur se demande si leur présence n'est pas due à une anomalie de développement. Histologiquement, il décrit trois types de cellules : les plus nombreuses, plus grosses que les cellules thyroïdiennes, ont un noyau fortement coloré, tandis que le protoplasma se colore mal ; les limites sont nettement accusées. Le second type diffère du précédent par la présence, dans le protoplasma, de fortes granulations énergiquement colorées par les réactifs. Ces éléments sont isolés, ou réunis en petites masses rougeâtres, visibles à la loupe. Enfin, les cellules du troisième type sont les éléments cubiques « en palissade », signalés par Kohn, sous la capsule glandulaire, et le long des septa conjonctifs. La substance colloïde, rencontrée par

1. Lusena, *Physiologie de l'appareil thyro-parathyroïdien.* Bibliotheca clinica moderna. 1899, Florence.
2. Benjamins, *Ziegler's Beiträge*, t. XXXI (1902), p. 143-183.

Kohn et par d'autres, se trouve à l'intérieur des cellules et dans leurs interstices; les amas folliculaires contiennent souvent une masse colloïde entourée de cellules aplaties.

Toutes ces variations de forme des cellules prouvent, dit Benjamins, l'existence d'une fonction glandulaire. La parathyroïde n'est pas une thyroïde embryonnaire; déjà, chez l'embryon, elle est différenciée de la thyroïde.

Pathologiquement, on peut y rencontrer : 1° des anomalies de développement : canal central, avec paroi épithéliale, chez un lapin (Kohn); kystes, diverticules (Wollfler, Prenant); kystes par rétention, à épithélium plus aplati (Soulié, Verdun, Kubstein, 2 cas personnels); 2° des dégénérations de l'épithélium : dégénérescence hydropique, atrophie pigmentaire, atrophie (dans les goîtres, les scléroses); 3° des troubles circulatoires (congestion, anémie, hémorragies).

Dans vingt cas de goitre, l'auteur n'a jamais vu les parathyroïdes hypertrophiées; plutôt petites, avec altérations régressives manifestes. Enfin, il décrit un adénome parathyroïdien chez un malade (résumé de l'observation et de l'examen histologique de la tumeur).

Erdheim[1] a étudié en détail la graisse, dont Sandstrom, puis Krause, chez le lapin, avaient signalé la présence, à l'état normal, dans les cellules glandulaires et dans le tissu conjonctif.

Elle se présente sous trois aspects principaux : gouttes vacuolées au centre ou vers les bords (forme annulaire); croissants plus ou moins vacuolisés; enfin, vésicules contenant de fines granulations qui, sur les dissociations, apparaissent animées de mouvements vibratoires. Ce ne sont pas là de simples artifices de préparation : on les trouve aussi bien à l'état frais que sur les coupes.

La graisse apparaît dès le tout jeune âge, sous forme d'imperceptibles granulations, et augmente suivant les progrès de l'âge, indépendamment de la nutrition. De 30 à 40 ans, elle prend l'aspect granuleux, puis se vacuolise, avec, d'ailleurs, de grandes variations individuelles d'aspect.

1. Erdheim, *Ziegler's Beiträge*, t. XXXIII, 1903.

Les cellules oxyphiles sont relativement pauvres en graisse. A partir de 40 ans, on voit apparaître à la périphérie des groupes cellulaires à petit protoplasma pauvre en graisse.

Les follicules à substance colloïde et les cellules oxyphiles renferment des granulations graisseuses disposées sans ordre, ou vers la partie interne de l'élément.

A partir de l'âge de 5 ans, apparaissent, dans le tissu conjonctif, des cellules graisseuses dont le nombre augmente avec l'âge ; si bien que, dans la vieillesse, la masse graisseuse l'emporte sur celle de la substance glandulaire. La teneur en graisse du tissu conjonctif dépend aussi de l'état de la nutrition.

A l'autopsie d'un acromégalique ayant présenté une insuffisance aortique, avec stase sanguine viscérale, l'auteur a trouvé un goitre colloïde, et trois grosses parathyroïdes mesurant de 8 à 17 millimètres sur 5 à 8, et 3 à 4 dans les trois sens. Elles étaient congestionnées, et présentaient, en grand nombre, des cellules avec de très fines granulations graisseuses, ce qui indique une forme jeune. Cet aspect étant en majorité, on peut conclure à une hypertrophie glandulaire.

Erdheim a observé un adénome parathyroïde long de 2 cm. 1/2, sur 1/2 dans les autres sens, chez un jeune homme de 18 ans, mort à la suite d'une opération sur le thyroïde. La tumeur était formée de cellules cylindrico-fusiformes, à noyau ovalaire, disposées en travées de deux à trois cellules de large. Dans les mailles, un peu de tissu conjonctif, et des vaisseaux à parois hyalines. Certains points ont l'aspect des parathyroïdes normales; entre les cellules, se trouvent des gouttelettes colloïdes, sans disposition folliculée; il existait un kyste rempli de cellules graisseuses. Au centre de la tumeur, des foyers de petites cellules semblant en dégénérescence; à la périphérie, dans la capsule conjonctive, des traînées de cellules, avec hémorrhagies récentes et anciennes. La graisse est ici en proportion moindre qu'à l'état normal.

L'auteur a constaté la présence de graisse dans les parathyroïdes d'animaux; elle existait dans toutes les cellules

chez un singe de 17 ans; peu abondante chez six vieux chevaux, âgés d'au moins 15 ans, elle était représentée par de très fines granulations chez un chien, manquait chez un autre; chez quatre chats, les granulations étaient plus petites que dans le thyroïde; chez le lapin, elle apparaît dans les parathyroïdes, avant d'apparaître dans le thyroïde; Erdheim ne l'a pas trouvée chez la souris blanche.

Kishi[1] trouve dans les parathyroïdes externes du chien deux ordres de cellules : l'une, décrite par Sandstrom et par Ebner (*in Histologie* de Kölliker, édition de 1899), avec un noyau arrondi de 3 μ 1/2 à 4 1/2, et un protoplasma très peu abondant, finement granuleux, présentant une zone très sombre autour du noyau; l'autre, avec un noyau ovalaire de 6 à 7 μ, un protoplasma fortement granuleux, bien coloré; puis il rappelle les trois types : compact, réticulé, folliculaire de Sandstrom.

Le premier, dit-il, ne présente que la première variété cellulaire, et représenterait un stade embryonnaire de la fonction glandulaire. Dans le type réticulé, on trouve surtout la deuxième variété de cellules, avec des transitions entre les deux formes cellulaires. Ce serait là un stade plus avancé de l'évolution. Enfin, le type folliculaire, qui représenterait le degré le plus élevé du fonctionnement, ne renferme que la deuxième variété de cellules. Ce type est, d'ailleurs, rare dans l'organisme bien portant, où les glandules ne sont pas toujours en activité.

L'étude des glandules laissées en place après l'ablation du thyroïde (2 chiens, 4 chats, un lapin) lui a montré des follicules avec substance colloïde, que l'auteur interprète comme une étape vers la transformation thyroïdienne[2].

Christiani[3] a pu greffer chez des chats et des rats des

1. Kishi, *Virchow's Arch.*, t. CLXXVI (1904), p. 260-313.

2. L'auteur essaie de déterminer la quantité de tissu thyroïdien et parathyroïdien nécessaire pour entretenir la vie, et dit que la persistance des parathyroïdes ne suffit pas toujours, chez les chiens et les chats, pour empêcher la mort. Mais il semble ignorer complètement les parathyroïdes internes, dont son travail ne fait aucune mention. Aussi ne donnons-nous pas ses conclusions.

3. Christiani, *Soc. de Biologie*, 1905.

parathyroïdes provenant d'animaux de la même espèce. Sur des centaines de cas, il a pu constater la reprise du tissu glandulaire et la persistance du greffon pendant toute la vie de l'animal. Les greffes doivent être faites sans anesthésiques locaux (qui altèrent leur structure) ; il faut éviter leur compression par les tissus voisins : l'hémorragie, la superfluité, peuvent les faire échouer. Le tissu parathyroïdien résiste bien mieux à l'action de l'eau salée que le tissu thyroïdien : après une heure d'immersion dans l'eau salée, le premier est à peine lésé, alors que le second est profondément altéré.

Swale Vincent et Jolly[1] disent avoir, au cours de leurs expériences sur la thyro-parathyroïdectomie, constaté l'évolution thyroïdienne des glandules laissées en place.

L'an dernier, Königstein[2] décrivait ainsi les phases histologiques de la « sécrétion parathyroïdienne. » La glande comprend : 1° de grandes cellules polygonales à contour nettement délimité, à protoplasma fortement coloré par l'éosine ; 2° des cellules plus petites, peu colorées par l'éosine.

Dans les follicules de la périphérie, on trouve les deux variétés de cellules et des cellules gonflées, vacuolisées : au centre des follicules, de petits amas d'une substance colorable par l'éosine, et dont il faudrait déterminer les connexions avec la colloïde.

Ces résultats sont basés sur plus de 200 examens histologiques. L'auteur n'a pu trouver, au point de vue pathologique, aucune altération nette de la structure de la glande, qui, une fois était envahie par la tuberculose, et, dans un autre cas, par le cancer.

Weichselbaum[3] a décrit, en quelques lignes, un adénome parathyroïdien présentant toutes les variétés cellulaires de la glande normale. Enfin, Petit[4] (d'Alfort) a décrit et figuré, chez un cheval, un cancer parathyroïdien,

1. Swale Vincent et Jolly, *Journ. of physiol.*, t. XXXII, 1904 et t. XXXIV. 1906.
2. Konigstein, Soc. império-royale des méd. de Vienne, 15 juin 1906.
3. Weichselbaum, *Centralbl. f. allg. Path.*, 15 nov. 1906.
4. Petit, *Bull. de la Soc. centrale de médecine vétérinaire*, 30 nov. 1906.

avec métastases multiples, fait jusqu'ici unique, à ma connaissance.

Les nerfs ont été décrits en 1894 par Sacerdotti[1] et par Anderson. Partant du sympathique, ils suivent les vaisseaux sanguins et se terminent entre les cellules épithéliales.

Divers auteurs ont signalé des parathyroïdes supplémentaires, en dehors du thyroïde. Voici ce que j'écrivais à ce sujet, dans un travail antérieur[2].

« Vassale dit les avoir souvent rencontrées chez le chien; dans un cas, il en a trouvé sept; une sur le côté droit du cricoïde, une sur le premier anneau de la trachée, cinq dans le médiastin, deux sur la face antérieure, trois sur la face postérieure de l'aorte. Récemment (*Arch. ital. de biol.*, 1905), il signalait l'existence d'une parathyroïde typique trouvée par hasard dans un ganglion plexiforme du vague chez un chien. Pianca (de Milan) dit avoir trouvé des parathyroïdes aberrantes jusque sur le tronc aortique. Enfin, on peut se demander avec Jeandelize, si les glandules thyroïdiennes aberrantes signalées notamment par Falkenberg (*Centralbl. f. klin. Med.*, 1891, n° 28) ne contiennent pas, quelquefois, des parathyroïdes.

Il faut bien reconnaître cependant que divers auteurs n'ont pu rencontrer ces parathyroïdes aberrantes. Il en était ainsi pour mes 15 chiens, chez qui je les ai en vain recherchées avec le plus grand soin. »

II. — Les Parathyroïdes du chien.

1° *Anatomie*. — On trouve d'habitude, dans chaque lobe thyroïdien, deux parathyroïdes : une externe et une interne. D'après les divers auteurs, leur situation ordinaire est la suivante : l'externe (Gley, Moussu) est située superficiellement, sur le tiers supérieur du thyroïde : superficiellement enchatonnée, mais non englobée d'ordinaire, sous la capsule

1. Sacerdotti, *Archiv. f. Anat. und Phys.*, 1894.
2. Alquier, Glandules parathyroïdes et convulsions. *Gazette des Hôpitaux*, 1906, p. 1.628.

du thyroïde. Sur 33 chiens elles étaient constantes, mais présentaient les variations topographiques suivantes[1].

L'une d'elles était enchâssée 7 fois sur la face externe, 4 fois au milieu, 2 fois vers le pôle inférieur du thyroïde. Une autre fois, elles avaient une enveloppe propre, se trouvaient isolées 2 fois au pôle supérieur. Une autre fois, à la partie supérieure du bord antérieur, 1 fois, enfin, au pôle inférieur. Dans 2 cas, Gley trouva, d'un côté, 2 nodules supplémentaires.

Morat et Doyon, dans leur Traité de Physiologie, décrivent et figurent quelques-unes de ces variétés.

La parathyroïde interne est, d'ordinaire, au contraire, sous la capsule du corps thyroïde, mais le plus souvent, superficiellement située, dans la moitié supérieure de la face interne du thyroïde.

Moussu signale, exceptionnellement, des parathyroïdes supplémentaires dans le tissu périthyroïdien, péritrachéal, et le long des ramifications des artères thyroïdiennes.

J'ai étudié les variations de nombre et de position des glandules parathyroïdiennes chez 15 chiens. Voici les résultats de ces recherches[2] :

1° Les 15 corps thyroïdes, débités en coupes frontales sériées, m'ont montré 9 fois la disposition classique : les 2 parathyroïdes internes m'ont toujours paru accolées à la thyroïdienne supérieure, dont j'ai pu suivre, à l'intérieur de l'organe, le trajet ordinairement oblique en bas, en dedans et un peu en arrière par rapport à l'axe de l'organe.

Une fois la parathyroïde externe était intra-thyroïdienne, sous la capsule, complètement invisible extérieurement.

Deux fois la parathyroïde était voisine du pôle inférieur ; intra-thyroïdienne dans un cas, elle était, dans l'autre, au-dessous de son pôle inférieur.

Dans les 3 derniers cas, il y avait des parathyroïdes supplémentaires ; une fois 2 externes à quelques millimètres l'une au-dessous de l'autre ; une autre, 2 internes au même niveau, séparées par l'artère, une seule très allongée était

1. Gley, *Soc. de biologie*, décembre 1903.
2. Alquier, *Soc. de biol.*, 20 oct., 1906.

superficielle, par son milieu seulement, ses 2 extrémités plongeant dans le thyroïde, près de l'une d'elles était un petit nodule paraissant isolé. Enfin dans le dernier cas j'ai seulement trouvé 4 petites glandules disséminées sur la face externe du thyroïde, rien dans son intérieur.

2° J'ai vainement recherché les parathyroïdes aberrantes. Dans l'espoir de les voir s'hypertrophier, je les ai recherchées chez 10 chiens qui 2 ou 3 mois auparavant avaient subi des ablations plus ou moins complètes en un ou plusieurs temps de l'appareil thyro-parathyroïdien. Malgré des dissections soigneuses, avec vérification histologique de tous les fragments douteux, je n'ai rien trouvé. Je dois ajouter que dans tous les cas où j'ai enlevé chez le chien les 2 lobes du corps thyroïde avec les parathyroïdes adjacentes, les animaux ont succombé en quelques jours, avec les accidents de l'insuffisance thyro-parathyroïdienne, et cela, même en cas d'ablations faites en 2 et 3 temps, à plusieurs mois d'intervalle.

Ces recherches montrent combien incertaine est, chez le chien, l'ablation complète des seules parathyroïdes et la nécessité, dans ces expériences, d'une recherche histologique complète des parathyroïdes, qui peuvent se trouver incluses dans les lobes thyroïdiens ou à leur surface.

Depuis j'ai débité en coupes sériées les corps thyroïdes de 15 nouveaux chiens et constaté les nouvelles variétés suivantes :

1° Les deux parathyroïdes du même côté sous la capsule du thyroïde : toutes deux près de son pôle supérieur (3 cas) ou toutes deux à mi-hauteur vers la face externe (1 cas);

2° Dans l'un des faits précédents il y avait, en outre, une troisième parathyroïde située en plein milieu du thyroïde;

3° Une fois la parathyroïde externe était dédoublée en 2 lobes distincts séparés par une artériole et situés l'un au-dessous de l'autre, tous deux sous la capsule du corps thyroïde;

4° Dans un autre cas, il y avait non plus deux, mais trois lobules distincts, sous-capsulaires, près du pôle supérieur du thyroïde et pas de parathyroïde interne.

Voici schématiquement le tableau des principales variations.

J'ai rencontré, une fois, 3 thyroïdes accessoires, jamais de parathyroïdes à distance du corps thyroïde.

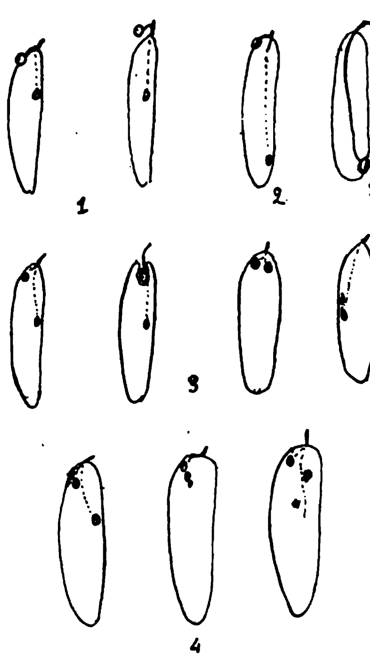


Fig. 1. — Variations de nombre et de situation des parathyroïdes chez le chien.

(Les traits noirs représentent le trajet des branches de l'artère thyroïdienne supérieure, en traits pleins en dehors du corps thyroïde en pointillé dans son intérieur.)

1. Types classiques : parathyroïde externe superficielle, interne sur la face interne du thyroïde sous sa capsule.
2. Abaissement d'une parathyroïde.
3. Les deux parathyroïdes intra-thyroïdiennes avec anomalie de position.
4. Dédoublement des parathyroïdes : glandules supplémentaires.

Toujours, les parathyroïdes (externes et internes) m'ont paru irriguées, chez le chien, par la thyroïdienne supérieure dont le trajet est ordinairement facile à suivre sur les coupes sériées, souvent même par la simple dissection. Cette loi m'a paru exacte même pour les cas où l'une des parathyroïdes se trouve reportée près du pôle inférieur du thyroïde.

Les parathyroïdes externes ont toujours une capsule propre et sont toujours anatomiquement distinctes du corps thyroïde, même lorsqu'elles sont situées à son intérieur.

Il en est de même pour les parathyroïdes internes, *lorsqu'elles sont superficiellement placées;* lorsqu'elles sont en plein corps thyroïde, la capsule devient moins nette, s'amincit et, dans certains cas, est extrêmement difficile à voir : la glandule peut alors, surtout si le thyroïde est hypertrophié, se trouver directement en contact avec les vésicules thyroïdiennes ; toutefois la démarcation entre les tissus thyroïdiens et parathyroïdiens m'a toujours paru nette.

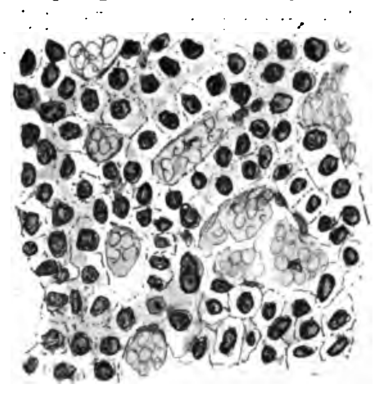
La surface des parathyroïdes est tantôt lisse, tantôt bosselée (surtout les internes) à l'état normal.

Le volume des glandes est extrêmement variable, ce qui oblige à une grande circonspection, avant de parler d'hypertrophie : on peut trouver une parathyroïde très volumineuse, les autres très petites, ou toutes de volume sensiblement égal. En général, les internes sont plus petites que les externes. Le volume ne m'a pas paru varier avec les progrès de l'âge.

2° *Structure.* — Elle est identique pour les parathyroïdes externes et internes qui, cependant, sont souvent moins fortement colorées par les réactifs.

J'ai observé les 3 aspects suivants (voir fig. 2, 3 et 4).

1° *Type ordinaire.* — Les cellules, de 10-12 μ, sont nettement délimitées, polyédriques, avec un gros noyau homogène arrondi ou ovalaire de 5 à 7-8 μ de diamètre maximum. Le protoplasma clair, très finement granuleux, souvent plus dense autour du noyau, se colore faiblement en rose légèrement violacé par l'hématéine-éosine, en rose par le Van Gieson, en bleu par le bleu de toluidine-éosine-orange.


Fig. 2. — Type ordinaire.

Ces cellules sont disposées en travées anastomosées en réseau à mailles de dimensions variables. D'ordinaire, chaque travée compte, en épaisseur, 2 ou 3 cellules juxtaposées : par places, les cellules sont accumulées en plus grand nombre et les travées sont renflées irrégulièrement. Dans les travées étroites, les cellules sont assez régulièrement disposées en séries, se rapprochant de la forme cubique sur le bord des travées; elles sont, au contraire, disposées irrégulièrement au centre où elles deviennent polyédriques par pression réciproque. Dans les travées renflées, les cellules sont presque toutes polyédriques, disposées sans ordre. Les

renflements irréguliers correspondent à l'aspect folliculaire des auteurs.

Entre les cellules, on voit des espaces intercellulaires présentant les mêmes affinités que le protoplasma, mais se colorant plus énergiquement par les réactifs. Linéaires aux points où les cellules sont nombreuses et serrées les unes contre les autres, ils sont plus larges aux endroits où les cellules sont moins tassées; ils m'ont toujours paru homogènes, sans détails de structure.

Dans les mailles du réticulum glandulaire se trouvent les vaisseaux sanguins. Ce sont des capillaires limités par un endothélium à nombreux noyaux ovalaires; les capillaires sont irréguliers d'un point à l'autre, avec des dilatations simulant parfois l'aspect caverneux.

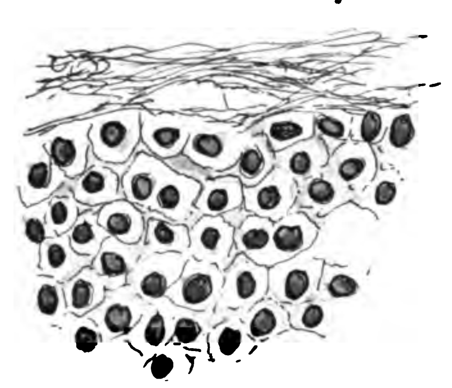


Fig. 3. — Type compact.

Autour des capillaires existent de rares cellules conjonctives à courts prolongements étoilés, à protoplasma fortement basophile comme celui de certaines cellules conjonctives jeunes.

2° *Type compact.* — A la périphérie et, moins souvent, en d'autres points, les cellules apparaissent presque toutes polyédriques, disposées sans ordre; les travées sont très peu nettes, les capillaires très réduits de volume. Les cellules souvent volumineuses et claires, leur noyau légèrement augmenté de volume. Les espaces intercellulaires sont souvent notablement élargis.

La disposition « en palissade » décrite par Kohn et consistant en une rangée de cellules régulières, adossées à la capsule et aux septa, ne m'a pas paru bien évidente, sauf en de rares points.

3° *Type réticulé.* — Les cellules plus petites (noyau et protoplasma) ont un corps plus foncé, plus mal limité, les

espaces intercellulaires sont moins nets. Il semble qu'on assiste à une véritable rétraction de la glande; les mailles sont élargies, ainsi que les vaisseaux; le tissu conjonctif n'est nullement modifié : il est seulement plus nettement apparent et occupe une plus large place.

Ces trois aspects se rencontrent presque toujours chez le même animal, souvent dans la même glande. Le premier est la forme ordinairement observée; la périphérie de la glande

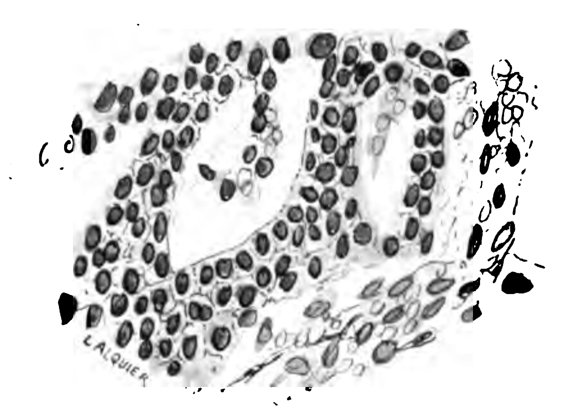


Fig. 4. — Type réticulé.

offre le second, soit sur tout son pourtour, soit seulement en certains points; il est rare qu'on ne trouve pas le troisième aspect au moins en quelques endroits : parfois, il occupe la majeure partie de la glande. Il arrive fréquemment que les proportions relatives des trois formes varient, chez le même animal, d'une glandule à l'autre.

J'ai recherché en vain les grosses granulations protoplasmiques dont parlent certains auteurs (sans rechercher la graisse); la substance colloïde m'a paru tout à fait exceptionnelle, et toujours en quantité minime. Je n'ai jamais trouvé de figures cariokinétiques nettes, mais simplement, par places, des noyaux moins volumineux, un peu irréguliers, et se colorant plus fortement par les couleurs basiques.

3° *Modifications après l'ablation partielle de l'appareil thyro-parathyroïdien et des surrénales.*

Chez 10 chiens, j'ai essayé de produire l'hypertrophie

fonctionnelle des parathyroïdes par l'ablation, — quand elle était possible, — d'une ou de plusieurs d'entre elles, sans léser le corps thyroïde[1], ou par la thyro-parathyroïdectomie unilatérale. Les glandes laissées en place étaient recueillies après un laps de temps variant de quelques jours à six mois.

Dans ces conditions, j'ai cru voir l'augmentation de volume des parathyroïdes, en les comparant à celles qui avaient été enlevées au même animal. Mais les variations du volume réciproque des glandules sont telles, à l'état normal, que les plus expresses réserves sont ici nécessaires. Histologiquement, en comparant, pour chaque animal, les glandules étudiées à leurs homologues saines, j'ai simplement observé, dans les premières, le deuxième des trois aspects décrits plus haut, plus net, et sur une plus grande étendue qu'à l'état normal. Dans les autres points, les travées sont peut-être un peu moins régulières, avec plus de renflements contenant de nombreuses cellules disposées sans ordre, mais jamais je n'ai vu de vésicules à contenu colloïde, ni rien qui permette de penser à une évolution des parathyroïdes dans le sens thyroïdien.

Comme il est dit plus haut, après la thyro-parathyroïdectomie unilatérale, la parathyroïde interne du côté respecté est parfois étroitement enserrée par les vésicules thyroïdiennes volumineuses qui l'entourent; la coque conjonctive de la glandule apparaît alors tassée et moins épaisse, mais les limites entre la parathyroïde et le tissu thyroïdien n'ont jamais cessé d'être nettes.

Plusieurs de ces opérations n'ayant pas été faites avec une asepsie parfaite, j'ai eu des infections, et quelques

1. J'ai pu obtenir ce résultat, histologiquement vérifié, de la manière suivante : Lorsque les parathyroïdes sont visibles à l'extérieur, il suffit de dilacérer délicatement entre les ongles ou les mors d'une pince le tissu fibreux qui les recouvre; aussitôt son enveloppe conjonctive ouverte, la glandule s'énucléе elle-même. Il suffit alors de l'attirer doucement au dehors pour rompre ses vaisseaux. L'ablation se fait sans la plus légère hémorragie; l'examen histologique montre l'intégrité complète des vésicules thyroïdiennes voisines. Malheureusement, les parathyroïdes ne sont superficielles que dans un petit nombre de cas, en dehors desquels leur extirpation sans léser le thyroïde est absolument impossible.

hémorragies, au cours desquelles j'ai observé la nécrose du tissu parathyroïdien, mais sans phénomènes réactionnels nets.

Dans une deuxième série d'expériences, j'ai enlevé une surrénale à cinq chiennes, et, au bout d'un à deux mois, sacrifié l'animal, ou enlevé l'autre surrénale, ce qui déterminait la mort en un ou deux jours.

Les parathyroïdes de ces animaux, en apparence peu modifiées de volume, présentaient plutôt le troisième aspect décrit plus haut. C'est là tout ce que je puis en dire.

Fiori[1] ayant incisé les parathyroïdes, ou enlevé des morceaux de leur tissu, a constaté l'absence complète de régénération de l'épithélium; la cicatrice était uniquement conjonctive. J'ai observé le même résultat sur des fragments de parathyroïde laissés en place par la dilacération. Fiori conclut de ses constatations, que le tissu parathyroïdien, incapable de se régénérer, serait un tissu hautement différencié, tel que le tissu musculaire ou nerveux.

En résumé, les parathyroïdes du chien, souvent variables dans leur nombre et leur situation, mais paraissant toujours dépendantes de la thyroïdienne supérieure, se présentent sous trois aspects : ordinaire, compact, réticulé, dont il est difficile de dire s'ils représentent ou non les étapes d'une sécrétion. L'aspect compact semble plus fréquent après l'ablation partielle du système thyro-parathyroïdien, ou d'une ou plusieurs parathyroïdes isolées; l'aspect réticulé s'observe davantage, après l'ablation des capsules surrénales.

1. Fiori, *Arch. per le sc. med.*, t. XXIX, 1906.

VII

SUR UNE FORME INSOLITE DE DILATATION BRONCHIQUE DE L'ENFANT

DILATATION BRONCHIQUE A REVÊTEMENT DU TYPE SYNCITIAL

PAR

M. J. HALLÉ

Ancien chef de clinique de la Faculté.

La dilatation des bronches n'est pas très rare chez l'enfant. Les travaux de ces dernières années, en particulier les thèses de Delacour[1], de Sotiroff[2], l'article si documenté de Comby, contiennent des faits cliniques nombreux et intéressants. Mais s'il ne semble pas résulter de la lecture de ces mémoires que la dilatation acquise ait chez l'enfant des caractères bien particuliers, il n'en est pas de même des faits de dilatations bronchiques congénitales. Un travail de Couvelaire[3] sur une dégénérescence kystique congénitale du poumon vient d'attirer de nouveau l'attention sur cette question bien mise au point dans la thèse d'Appel[4].

Ayant eu à l'hôpital des Enfants l'occasion de suivre une fillette dont l'affection se déroula cliniquement comme une pleurésie purulente, et qui, cependant, était atteinte d'une forme très particulière de dilatation bronchique, nous croyons utile de rapporter ce cas. L'histoire de cette petite

1. DELACOUR, *Thèse Paris*, 1894.
2. SOTIROFF, *Thèse Paris*, 1897.
3. COUVELAIRE, *Dégénérescence kystique congénitale du poumon* (*Revue mensuelle des maladies de l'Enfance*, février 1904).
4. APPEL, *Contribution à l'étude de la dilatation bronchique congénitale. Thèse Paris*, 1904.

malade ne manque pas d'intérêt; mais c'est surtout l'étude anatomique et histologique de cette très curieuse variété de dilatation bronchique qui nous a décidé à publier cette observation. Par certains caractères, elle mérite, croyons-nous, une place absolument à part parmi les dilatations bronchiques, fait voir des faits encore inconnus dans l'anatomie des bronches malades et est peut-être le type d'une affection non encore classée de l'appareil broncho-pulmonaire.

Observation. — L'enfant Georgette R..., âgée de 2 ans et demi, entre à l'hôpital des Enfants le 26 février 1900, dans le service du professeur Grancher. Les parents l'amènent sur l'avis d'un médecin qui a fait le diagnostic de broncho-pneumonie.

Les antécédents héréditaires de l'enfant sont bons; elle est l'unique enfant d'un père et d'une mère bien portants. Elle-même a toujours eu une bonne santé; elle est née à terme; à cinq mois, elle avait ses premières dents; à 18 mois, elle marchait; elle a été nourrie au sein par sa mère.

On ne retrouve qu'une seule maladie dans le passé de l'enfant, c'est une bronchite qui a duré près de deux mois, et que l'enfant a eu vers l'âge de 16 mois. Cette bronchite assez longue avait altéré fortement la santé de la petite malade, mais les parents affirment qu'elle s'est complètement rétablie, n'a pas continué de tousser depuis cette époque et que la maladie actuelle est de date récente.

Le début des accidents remonte à quinze jours. L'enfant s'est mise à tousser d'une toux opiniâtre, et très promptement après, les parents ont été frappés de voir que l'enfant rejetait dans les quintes des matières glaireuses, non purulentes, semblables à celles rendues dans la coqueluche. Cependant, la toux n'avait pas le caractère de quintes avec reprises comme dans cette maladie; il n'y avait pas de rejet des aliments; c'était une toux persistante sans quintes véritables avec rejet fréquent de glaires. La petite malade ne paraissait pas avoir de fièvre, mais dès les premiers jours, l'enfant, jusque-là bien portante, se mit à maigrir. Un médecin consulté fit le diagnostic de bronchite; on administra un vomitif, on fit de la révulsion sur la poitrine, mais la maladie, loin de céder, devint plus sérieuse, et dans la dernière semaine surtout, les progrès du mal furent rapides et même menaçants.

Le début des accidents graves coïncida avec une perte absolue de l'appétit et la presque impossibilité d'alimenter la petite malade; puis la fièvre s'alluma, très intense d'abord; à ce moment la toux parut diminuer de fréquence et d'intensité; mais l'expectoration qui avait persisté changea de caractère et devint purulente. Le faciès commença à s'altérer et le médecin, rappelé auprès de l'enfant, conseilla le transport à l'hôpital.

A l'entrée, ce qui frappa surtout au premier examen, c'était la pâleur de la petite malade et son essoufflement: mais il n'y avait ni cyanose, ni fièvre. C'est une fillette bien développée pour son âge, sans trace de rachitisme et dont le développement intellectuel est plutôt au-dessus de la moyenne.

L'examen de la cage thoracique montre une voussure du côté gauche, et la mensuration montre un peu moins d'un centimètre en plus de ce côté.

Pendant les mouvements respiratoires, on note une immobilité complète de ce côté du thorax à la partie inférieure. De plus, les espaces intercostaux, dans la région moyenne en arrière et à gauche, sont visiblement dilatés. Il n'y a pas d'œdème de la paroi, mais l'ensemble des signes précédents fait déjà penser à l'existence d'un vaste épanchement pleural.

La percussion cependant déroute, en montrant un son tympanique dans tout le côté gauche avec prédominance au niveau de la région axillaire postérieure.

L'auscultation fait entendre un souffle à timbre amphorique et des rales humides à la région moyenne en arrière, au siège du bruit tympanique.

Au sommet du poumon, la respiration est assez pure; mais à la base, si le murmure vésiculaire est perceptible, il est toutefois lointain, affaibli et mêlé de râles muqueux.

L'examen du côté droit de la poitrine montre seulement quelques râles de bronchite simple, mais ni matité ni déformation thoracique, ni modification du murmure vésiculaire.

Le cœur n'est pas dévié; l'espace de Traube est libre et sonore.

L'examen des autres viscères est sans intérêt. Le foie n'est pas augmenté de volume. La rate n'est pas perceptible.

L'enfant n'a ni diarrhée, ni constipation; les urines ne sont pas albumineuses, mais l'enfant est faible et refuse tout aliment. Seul le lait est accepté en petite quantité.

On porte le diagnostic de pleurésie purulente ouverte dans les bronches.

Dans la soirée du même jour, un nouveau symptôme paraît confirmer pleinement ce diagnostic. A trois reprises différentes, l'enfant a une vomique de pus verdâtre, assez filant, ayant une odeur un peu fade, mais n'ayant pas un aspect homogène.

Le 27 février, le diagnostic paraît de plus en plus se confirmer et le pneumothorax semble certain. Nouvelle vomique dans la matinée. L'enfant est toujours sans fièvre, avec 50 respirations, aucune cyanose, mais une faiblesse et un abattement marqués.

Le 28, le Dr Hallé pratique en arrière de la poitrine au siège du souffle une ponction exploratrice avec une forte aiguille montée sur une seringue de Straus. L'aiguille paraît libre dans une cavité, mais l'aspiration ne ramène pas de pus.

Une nouvelle vomique a lieu dans l'après-midi du même jour.

Du 28 février au 5 mars, l'état de la petite malade reste à peu près stationnaire. L'enfant est sans fièvre, ne maigrit pas notablement, n'a pas de diarrhée, ni d'albuminurie. Le manque absolu d'appétit et la difficulté de l'alimentation sont des symptômes alarmants, mais on hésite à intervenir chirurgicalement à cause de l'âge de l'enfant et les résultats assez mauvais de l'empyème chez les jeunes sujets.

Le 5 mars, M. Hallé pratique une ponction à peine à 1 centimètre de la ponction précédente, et ramène une pleine seringue de pus verdâtre, mal lié, d'odeur un peu fade.

Le soir, l'enfant a de la fièvre, l'état général paraît plus mauvais, et le lendemain, l'empyème est décidé. L'examen histologique et bactériologique du pus de la ponction montre au milieu des leucocytes des cellules d'apparence épithéliale en assez grande quantité, et des germes variés en nombre assez restreint. Il ne semble pas qu'il y ait ni streptocoque, ni pneumocoque, au moins sur lamelles. La recherche du bacille tuberculeux est faite avec grand soin pour éviter l'erreur d'opérer une caverne tuberculeuse.

Le 7 mars, au matin, l'enfant est opérée par M. Hallé, aidé de M. Zuber.

L'incision est faite au niveau du souffle, après une ponction faite sous le chloroforme et ayant ramené du pus. Résection costale sur un centimètre et demi. On tombe sur une plèvre épaissie, ayant une résistance peu habituelle; mais aisément une sonde cannelée est introduite dans la cavité purulente, et après incision, on vide environ 100 grammes de pus verdâtre, mal lié. Drainage, pansement. L'opération a été courte et sans incident.

Dès le soir, la température monte à 39°,8, mais l'enfant ne paraît pas fatiguée et ne se plaint pas.

Le lendemain la température est retombée à 37°,5 et la journée est bonne; l'enfant s'assied sur son lit, joue, s'alimente un peu.

Le soir, sérum. Pansement; la température remonte à 39°; le lendemain elle ne baissera pas.

Le 9, pansement, la plaie est belle; le pus coule à peine de la plaie. Le soir, sérum caféiné.

Le 10, l'état général devient mauvais, la faiblesse augmente, anorexie complète, température, 38°,8; diarrhée.

Dans la soirée, le faciès s'altère, l'enfant ne fait plus aucun mouvement, et elle meurt le 11, à une heure du matin.

Autopsie. — La nécropsie de ce cas qui semblait assez banal fut une surprise absolument complète en montrant des lésions pulmonaires extrêmement rares que ni l'histoire de la maladie, ni l'opération pratiquée n'avaient fait soupçonner.

Au lieu de constater un pneumothorax comme tout pouvait le faire supposer, il fut facile de se rendre compte que l'on avait opéré une

affection pulmonaire et que jamais la malade n'avait eu de pleurésie purulente.

Examen macroscopique. — Le poumon gauche est volumineux, fait saillie après avoir détaché le plastron sternal, et on s'explique qu'il ait pu refouler les côtes au point de constituer une voussure marquée. Cependant cet organe est libre de toute adhérence à la plèvre qui paraît absolument saine, sauf dans une petite région qui n'est pas beaucoup plus large qu'une pièce de cinq francs. C'est au niveau de ces adhérences très résistantes, mais d'apparence ancienne, que l'empyème a été pratiqué juste au centre de cette petite région adhérente, et c'est par un hasard que l'incision opératoire ait pu ainsi porter juste au niveau du seul endroit où l'opération n'était pas capable de faire un pneumothorax. La cavité pleurale est absolument saine, et ne renferme pas de liquide.

En présence de ces lésions, on devait supposer, puisqu'il ne s'agissait pas de pleurésie purulente de la grande cavité, que l'on se trouvait au contraire en face d'une pleurésie interlobaire. Un simple examen permit de rejeter cette hypothèse; en effet, le lobe supérieur du poumon est absolument sain, sans aucun noyau induré. La scissure interlobaire est absolument libre et saine. Toutes les lésions étaient, par contre, concentrées au niveau du lobe inférieur gauche.

Un examen détaillé du poumon permit alors de s'assurer qu'on était en présence d'une maladie très particulière, formée uniquement aux dépens des bronches et que la cavité ouverte n'était qu'une vaste dilatation bronchique. Le lobe inférieur du poumon gauche très augmenté de volume, d'une consistance très ferme, mais inégale est en effet occupé par une série de cavités dont l'une sous-pleurale ayant contracté des adhérences a été opérée et prise pour une pleurésie purulente. La cavité opérée est une poche allongée, ovoïde inclinée de haut en bas et de dehors en dedans, et de la taille d'un petit œuf de poule. Cette poche est vide de pus, à paroi lisse et propre, et n'a aucun des caractères des cavernes tuberculeuses ou gangreneuses. La surface pariétale présente seulement par endroits de petites ondulations ou des saillies bien propres, d'un éclat spécial après lavage à l'eau et rappelant assez bien les cavités d'un rein altéré dans une hydronéphrose expérimentale par ligature de l'uretère, ou bien les cavités du gros rein polykystique. Cette dilatation communique avec une grosse bronche par un orifice de la taille d'une plume d'oie environ, orifice arrondi, à bord mousse et placé près du sommet de la cavité.

Au-dessous de cette dilatation bronchique, existe une seconde cavité, notablement plus grande, de la taille d'une petite mandarine. Elle occupe la moitié environ de la base du poumon et présente deux parois très différentes d'aspect (fig. 1). L'une lisse et absolument nette; l'autre, au contraire, la plus grande, celle qui contient la communication avec les bronches, présente des caractères bien spéciaux. Les parois

tapissées d'une muqueuse lisse et miroitante sont infractueuses et décorées de colonnes saillantes, élégantes et variées, reliant des points différents de la paroi. Quelques-unes traversent de part en part la dilatation, se bifurquant au milieu de leur trajet et rappelant absolument les colonnes charnues du cœur. Cet aspect est si saisissant qu'on se croyait en présence de la cavité du ventricule droit.

Ces deux grandes dilatations bronchiques, de taille tout à fait inso-



Fig. 1. — Coupe du lobe inférieur du poumon gauche, passant par la plus grande des dilatations bronchiques.

lites, ne sont pas les seules qui existent dans le lobe inférieur du poumon; mais le parenchyme pulmonaire ou du moins ce qui le représente autour de ces deux cavités, est un tissu très induré, très résistant, ne crépitant en aucun point, et creusé de cavités multiples de taille variable, rappelant, suivant la comparaison classique, les yeux du fromage. Ces cavités dont la plus grande atteint le volume d'un pois environ, au nombre d'une vingtaine environ, sont creusées au sein d'un tissu de sclérose dans lequel on retrouve des cavités de même aspect que les précédentes, mais beaucoup plus petites. Les unes et les autres renferment des mucosités filantes non aérées, qui rappellent des crachats muqueux, mais aucune d'elles ne contient de pus épais, verdâtre, gangreneux ou même fétide.

Le reste de l'autopsie est sans intérêt.

Le poumon droit est absolument sain, les ganglions du médiastin

sont gros, rouges, non suppurés. Aucun d'eux ne présente de tuberculose; et dans aucun point du corps, il n'existe de traces de cette maladie. Le foie est assez mou, avec taches anémiques. Le cœur, les reins sont sains.

Examen histologique. — L'examen histologique du poumon malade a été fait sur six fragments qui ont été prélevés dans des endroits différents, pour permettre de bien juger des lésions anatomiques. Deux fragments ont été pris sur le bord d'une des deux grandes cavernes bronchiques, l'un au niveau de sa paroi lisse, l'autre au niveau d'une portion présentant des saillies et des colonnes. Deux autres fragments proviennent de régions présentant des dilatations visibles à l'œil nu, mais assez petites. Une autre pièce vient d'une partie atteinte surtout de sclérose. Les coupes ont été colorées par de nombreuses méthodes; ce sont celles au picro-carmin et à l'hématoxyline-éosine qui ont été les plus favorables à l'examen.

Au lieu d'étudier séparément chacun des fragments, nous croyons qu'il est préférable d'étudier successivement les grandes cavités bronchiques, les moyennes et les petites, sans nous astreindre à donner tous les détails anatomiques que comportent les descriptions de la dilatation bronchique. Nous insisterons seulement sur les particularités vraiment très spéciales qui existent en certains points.

Au niveau des grandes dilatations bronchiques, non seulement, des deux plus volumineuses, mais au niveau de celles plus petites, de la taille d'une noisette ou d'un pois, il est impossible de retrouver dans le tissu de sclérose sous-épithélial, et, aussi loin que l'on peut chercher, rien qui rappelle les éléments constitutifs de la bronche. Ni muscles, ni cartilages, ni glandes ne sont visibles. Seul, le revêtement épithélial, qui ne nous a paru manquer nulle part, et la prolongation directe avec une bronche d'apparence saine permet d'affirmer qu'il s'agit bien d'une dilatation bronchique.

Dans les régions où la paroi bronchique est la plus lisse, et n'offre pas de saillie formée aux dépens du tissu de sclérose, l'épithélium de revêtement est constitué par une seule couche de cellules cylindriques qui ont gardé assez bien

leur caractère de cellules bronchiques. Parfois à la base des cellules cylindriques de revêtement, il existe encore une couche profonde de cellules petites de remplacement, si bien que l'épithélium bronchique est encore remarquablement conservé par place. Dans toutes ces régions, il est difficile de retrouver des traces évidentes des glandes bronchiques.

Au niveau des saillies qui sont visibles dans les cavités bronchiques de grande taille, et en certains points des cavités bronchiques à surface lisse, le revêtement épithélial présente un type différent ; il est formé de cellules qui rappellent un épithélium pavimenteux stratifié, présentant par place jusqu'à sept ou huit couches de cellules. Ces éléments s'aplatissent à mesure qu'ils se rapprochent de la surface, et se desquament dans l'intérieur de la cavité bronchique. Nous n'avons trouvé rien qui rappelât le processus de la transformation cornée, ni des grains d'éléidine.

Dans les dilatations bronchiques de petite taille, présentant à peine quelques millimètres, le revêtement épithélial perd davantage le type normal ; mais si la structure bronchique est plus ou moins modifiée, on trouve par contre, du côté de l'épithélium, des modifications remarquables. Parfois, sur un fragment limité de la circonférence bronchique, d'autres fois sur toute la circonférence d'une bronche encore arrondie de forme, on trouve une prolifération épithéliale qui donne l'aspect d'une saillie papillomateuse ; il existe ainsi quelquefois jusqu'à vingt assises de cellules superposées.

Au niveau des cavités bronchiques de petite dimension, on trouve les modifications suivantes, qui montrent un état intermédiaire aux lésions précédentes. Ici, on retrouve des fibres musculaires, en très petit nombre, à peine visibles, mais dissociées, formant des îlots, et jamais un anneau continu. En d'autres points, on voit autour de la bronche des faisceaux scléreux ayant conservé une disposition circulaire. Les glandes bronchiques se retrouvent facilement autour des lumières bronchiques, mais, chose remarquable, elles participent à la dilatation générale du système. Il existe une cavité très appréciable au centre de chaque acinus,

et cette cavité entourée de cellules du type glandulaire, dont le canal excréteur est lui-même dilaté, constitue une lésion tout à fait curieuse dans l'histoire de cette variété de dilatation bronchique. Autour de ces petites bronches dilatées, les cerceaux ou îlots cartilagineux persistent en certains points, mais le cartilage présente un aspect particulier, par suite de la prolifération intense des cellules, qui laissent à peine entre elles une très légère bande de tissu cartilagineux. Cet état doit réaliser une grande diminution de résistance du squelette bronchique. Cette raréfaction du tissu est surtout nette aux bords et aux extrémités des fragments de cartilage.

Entre ces cavités bronchiques de grande taille et celles plus petites, mais encore visibles à l'œil nu ou à la loupe existe un tissu de sclérose, reste du parenchyme pulmonaire, et qu'il nous faut étudier maintenant. Le tissu scléreux, dont la structure ne présente pas de caractère bien spécial, est creusé de cavités, avec un revêtement épithélial. Ces cavités, de formes très variables, de tailles également très différentes, les unes allongées, les autres rondes, à bords sinueux, qui s'enchevêtrent souvent les unes dans les autres, et qui donnent à l'ensemble de la coupe l'apparence d'un tissu glandulaire chroniquement enflammé, affectent aussi parfois l'apparence de véritables bourgeons de glande en voie de développement. En certains points, les hasards de la coupe montrent des apparences de véritables glandes, avec cavité centrale, ayant à leurs extrémités de petites dilatations en grappe, rappelant tout à fait les figures du développement des bronches dans la période embryonnaire (fig. 2, *d*).

Les cavités qui creusent le poumon présentent un revêtement épithélial tout à fait spécial. En certains points, un épithélium cylindrique à plusieurs couches revêt une partie de la surface bronchique, le reste étant occupé par une seule assise de cellules aplaties; mais la plupart des cavités ont le revêtement suivant. Entre les cellules aplaties ou bien dans un point à revêtement pluri-cellulaire, et sans transition, on voit, formant saillie dans la cavité, des cellules épithéliales,

de taille vraiment gigantesque, parfois isolées, parfois réunies par petits groupes de trois ou quatre et qui donnent déjà à la coupe à un faible grossissement un aspect tout à fait spécial. Ces cellules géantes abondent en certains points et constituent souvent une partie importante du revêtement épithélial des cavités bronchiques que nous décrivons. Parfois elles atteignent des dimensions vraiment extraordinaires, peuvent présenter jusqu'à vingt noyaux sur la même préparation. A la différence des cellules géantes de la tuberculose, les noyaux ne sont pas placés en couronne à un pôle

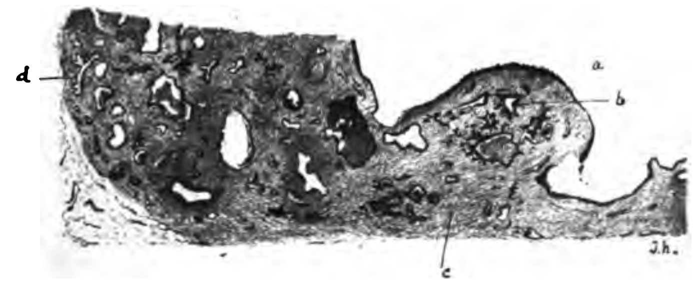


FIG. 2. — Coupe autour d'une des grandes dilatations. Grossissement 00. Demi-schématique.

a) Cavité bronchique dilatée avec son revêtement épithélial.
b) Dilatation bronchique avec prolifération épithéliale de la muqueuse.
c) Sclérose pulmonaire avec dilatations bronchiques visibles à l'œil nu et faciles à distinguer.
d) Bourgeons bronchiques dilatés.

de la cellule, mais sont groupés sans ordre ou accumulés au centre. Accolées parfois entre deux ou plusieurs cellules de petite taille, elles forment d'autres fois l'unique revêtement épithélial de la bronche et font alors une saillie si marquée dans les cavités qu'elles les comblent presque complètement. Quelques-unes de ces cellules sont par endroits détachées de la muqueuse et on les retrouve tombées dans la lumière bronchique au milieu de quelques leucocytes et de cellules épithéliales de forme variable et desquamées (fig. 3). On peut alors les examiner avec plus de facilité encore qu'au niveau des muqueuses. Tombées dans les cavités, elles sont souvent envahies par des leucocytes. Ces cellules géantes, si différentes, présentent souvent plusieurs prolongements. Leur limite, lorsqu'elles sont en place sur la

paroi des cavités bronchiques, est très imprécise. Il semble bien qu'on soit souvent en présence d'une vaste nappe protoplasmique semée de noyaux, mais sans paroi cellulaire propre.

Dans certains points, une disposition spéciale mérite d'être signalée : les cavités bronchiques revêtues de leurs curieuses cellules géantes présentent de véritables productions polypeuses. Ces saillies souvent pédiculées peuvent remplir en partie ou en totalité les bronches. Ces sortes de polypes revêtus d'épithélium et souvent de cellules géantes (fig. 4) sont constitués à leur centre d'un tissu assez lâche et de vaisseaux nombreux dilatés. C'est parfois vers le centre du polype que prolifèrent les cellules plasmodiales du revêtement.

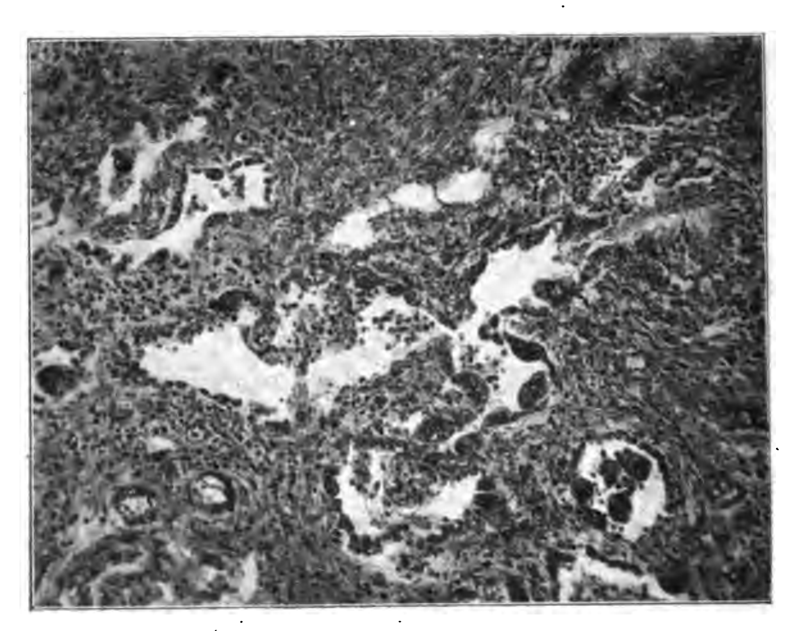


Fig. 3. — Coupe à travers le tissu de sclérose montrant les cavités avec leur revêtement épithélial et les cellules géantes. *Photographie*, Diam. 205.

Sur le bord du poumon sain, à la limite entre le poumon sain et la région atteinte de dilatation bronchique, ainsi que près de la plèvre en certains endroits, les cavités précédentes affectent par place l'aspect de cavités arrondies, avec

un revêtement épithélial formé d'une seule rangée de cellules à peu près cubiques; elles rappellent l'aspect de petits kystes glandulaires fermés, creusés dans un tissu de sclérose peu dense, et, après une zone intermédiaire, on arrive au tissu pulmonaire sain.

L'aspect si curieux de ces dilatations bronchiques avec un revêtement épithélial rappelant un tissu plasmodial, avec par place un nombre remarquable de cellules géantes,

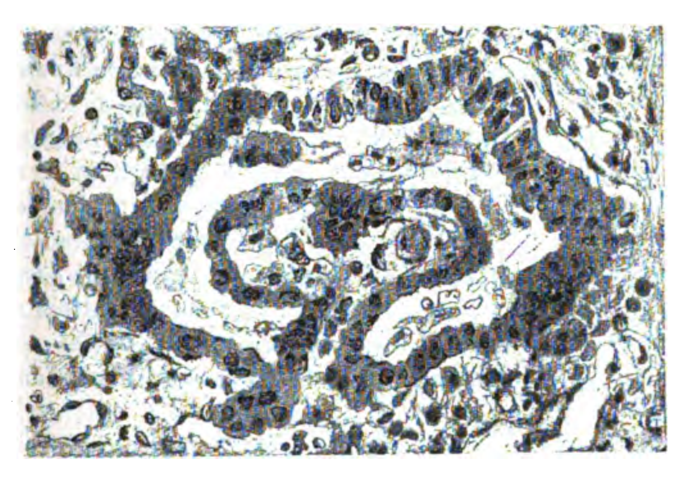


FIG. 4. — Production polypiforme dans l'intérieur d'une cavité bronchique avec plusieurs cellules géantes dans le revêtement épithélial.

(*toutes de nature épithéliale, sans aucun doute possible*), nous avait frappé beaucoup. Nous nous rappelions bien avoir vu des productions semblables, chez l'embryon notamment, et nous cherchions une comparaison qui pût rappeler ce tissu si spécial. Le professeur Cornil, qui a eu l'obligeance d'examiner nos coupes avec intérêt, nous a fourni l'analogie la plus frappante en nous confirmant qu'on ne voyait guère de production semblable que chez l'embryon, et particulièrement au niveau du placenta. Abstraction faite du tissu de sclérose, on est en présence d'un tissu absolument comparable au syncitium. Certains points de nos coupes ont ainsi un aspect tout à fait analogue à des coupes de déciduome malin.

L'examen du tissu de sclérose montre peu de particula-

rités intéressantes. Il est très inégal de densité, ne montre pas de bandes scléreuses très anciennes comme on peut en voir dans la tuberculose ou la dilatation bronchique chronique de l'adulte. Par place, existent des régions où prédominent les cellules rondes qui s'accumulent comme pour constituer des nodules inflammatoires. Au sein de ce tissu rien en aucun point ne nous a fait penser à des lésions tuberculeuses même très atypiques. Du reste la recherche des bacilles de Koch a été faite avec le plus grand soin. Nous avons recherché dans les coupes, sur de nombreuses préparations et pendant fort longtemps des bacilles de Koch. Ni dans les cavités bronchiques de grande taille, ni dans les petites cavités à revêtement du type syncitial, ni dans le tissu de sclérose, ni enfin dans le reste de l'autopsie, nous n'avons rien trouvé de tuberculeux; nous croyons donc qu'on peut écarter définitivement l'idée de cette maladie.

Les artères, les veines et tous les vaisseaux qui parcourent le parenchyme scléreux du poumon sont atteints de lésions très manifestes. Mais ce sont surtout les toutes petites artérioles du parenchyme qui nous ont paru particulièrement malades.

En résumé, l'examen histologique montre qu'il s'agit d'une dilatation bronchique, mais d'un type spécial où le revêtement bronchique présente des caractères très particuliers qui en font un véritable *revêtement plasmodial avec cellules géantes de type épithélial*, tissu tout à fait identique au syncitium du placenta, des môles ou du déciduome.

Réflexions. — Il nous faut maintenant revenir sur les différentes particularités de l'observation précédente.

Cliniquement, faisons observer combien il était difficile chez ce tout jeune enfant de faire le diagnostic de dilatation bronchique. Tous les signes physiques, l'existence des vomiques, la ponction exploratrice, tout faisait croire à une pleurésie purulente; l'absence de bacilles de Koch permettait de rejeter l'idée d'une caverne tuberculeuse, fait rare, mais avec lequel il faut cependant compter dans la seconde enfance.

Ajoutons que l'opération de l'empyème n'a même pas

permis de rétablir le véritable diagnostic, le hasard ayant permis que quelques adhérences pleurales aient conduit directement l'incision sur le poumon lui-même et fait tomber dans une cavité prise pour la plèvre. Doit-on regretter l'intervention pratiquée dans ce cas? Étant donné l'état de l'enfant au moment de l'opération, il est bien probable que les symptômes auraient continué de s'aggraver et que la terminaison fatale n'aurait pas tardé. Toutefois ce fait montre de combien de renseignements on doit s'entourer avant de faire un empyème chez un enfant. Nous avons eu déjà l'occasion de voir dans ce domaine les erreurs les plus variées, telles que celles qui consistent à ouvrir une caverne tuberculeuse ou un abcès rétro-pharyngien descendu dans le thorax, etc. Ici, nous avons commis l'erreur de confondre une dilatation bronchique avec une pleurésie enkystée. Une seule remarque faite au cours de l'examen histo-bactériologique du pus des vomiques avant l'opération aurait dû nous mettre en éveil. Nous avions, en effet, remarqué des cellules d'allure épithéliale au milieu du pus; nous n'avions pas attaché à ce fait toute l'importance qu'il avait, sans quoi nous aurions pu éviter une erreur de diagnostic.

Ajoutons que rien dans l'histoire de l'enfant ne pouvait faire soupçonner une dilatation bronchique et c'est peut-être là le fait le plus curieux de l'observation clinique de cette petite malade. L'enfant n'avait pas tout un passé pulmonaire, comme il arrive en pareil cas. On retrouvait, il est vrai, une bronchite antérieure, assez longue, mais guérie depuis longtemps. Quant à la maladie actuelle, elle paraissait de date récente. De plus, elle avait eu un caractère aigu dès le début. Enfin, l'enfant n'avait aucun des signes qui guident dans le diagnostic de la dilatation bronchique. Ses extrémités digitales, par exemple, ne présentaient aucune altération.

L'histoire clinique de l'enfant concorde mal avec l'idée d'une maladie à longue échéance et les accidents semblent s'être montrés avec les allures d'une maladie aiguë; cependant l'anatomie pathologique nous montre des lésions ayant certainement demandé plusieurs mois pour se constituer.

En présence de telles lésions, chez une enfant si jeune, on doit se demander si cette curieuse forme de dilatation bronchique est bien une affection acquise.

Nous croyons d'abord qu'on peut éliminer immédiatement l'idée d'une dilatation bronchique succédant à l'introduction d'un corps étranger dans les bronches. L'histoire de la maladie ne rappelle rien de semblable; de plus, on n'a rien retrouvé dans les bronches rappelant un tel objet. Enfin, dans la plupart des cas, ces dilatations bronchiques consécutives à l'introduction des corps étrangers s'accompagnent de fétidité des crachats, ou de suppuration putride et de gangrène. Ici il n'existait ni fétidité, ni gangrène.

Éliminons également l'idée d'une forme de dilatation bronchique tuberculeuse. On sait que le professeur Grancher a insisté sur cette variété de dilatation bronchique. L'absence des lésions tuberculeuses, l'absence du bacille de Koch, permettent de rejeter également cette hypothèse.

Rien dans l'histoire clinique ou les lésions ne fait penser à la syphilis.

On doit dès lors se demander si cette dilatation bronchique ne serait pas une affection congénitale.

Divers arguments peuvent être invoqués en faveur de cette manière de voir. On sait en effet que des dilatations bronchiques congénitales peuvent exister. Les enfants qui présentent ces rares malformations ne survivent pas longtemps généralement à de telles lésions. D'autre part, le type de revêtement de la muqueuse, ce revêtement à type syncitial, qui rappelle un tissu qui trouve son analogue chez l'embryon, cadre bien avec une malformation congénitale.

Mais ces considérations ne nous paraissent pas suffisantes pour nous permettre d'affirmer l'origine congénitale de cette forme de dilatation bronchique. Nous avons dépouillé les observations du reste peu nombreuses de cette affection. Il s'agit de faits disparates. Les uns tels que celui si bien étudié par Couvelaire et dont nous avons vu les pièces n'ont aucun rapport avec notre cas, d'autres tels que ceux de

Grawitz[1], de Frænkel[2], d'Arnheim, de Balzer et Grandhomme[3] peuvent s'en rapprocher davantage par certains points, mais dans ces faits on trouve beaucoup mieux les allures d'une affection congénitale et on ne voit pas les énormes lésions scléreuses qui existent dans notre observation. Or dans notre pièce, cette lésion du parenchyme pulmonaire si intense, si étendue, qui prend tout le lobe pulmonaire, ne nous paraît pouvoir résulter que d'une inflammation lente et progressive. Une lésion congénitale ne pourrait guère l'expliquer. Aussi croyons-nous qu'il faut rapprocher beaucoup plutôt cette forme de dilatation bronchique des maladies acquises du poumon, et nous pensons qu'il faut lui faire une place à part, à cause du revêtement plasmodial des cavités bronchiques. Dans aucune observation et dans aucun organe nous n'avons vu signaler pareilles productions, sauf dans le déciduome malin qui se généralise.

Faut-il considérer l'existence de ce tissu plasmodial revêtant des dilatations bronchiques comme une simple preuve de l'extrême activité du processus de dilatation, processus peu habituel à cet âge? Aussi bien peut-on se demander s'il ne s'agit pas plutôt d'une affection spéciale, rare, encore inconnue quant à son agent causal et capable d'éveiller dans la muqueuse bronchique une activité réactionnelle particulière. Elle se caractériserait par une dilatation bronchique avec multiplication énorme de l'épithélium, et sa transformation en un tissu plasmodial, dont nous n'avons encore connaissance que chez l'embryon ou les productions morbides qui en dérivent.

1. Grawitz, Ueber angeborene Bronchectasie. *Archiv f. path. Anat. und Physiologie*, t. LXXXII, Heft 2, p. 217.
2. Frænkel, *Charité Annalen*, 1878.
3. Balzer et Grandhomme, Contribution à l'étude de la broncho-pneumonie syphilitique du fœtus et du nouveau-né. *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, nov. 1886.

VIII

DES SYNDROMES SPLÉNIQUES ENCORE MAL CLASSÉS

PAR

M. L.-G. SIMON

On a décrit depuis quelques années un certain nombre de splénomégalies, se présentant avec un aspect clinique assez particulier, mais que, en l'absence de toute étiologie appréciable et parfois de tout renseignement anatomique, on a jugé plus prudent, dans l'attente d'une appellation meilleure, de désigner par leurs symptômes les plus saillants; et c'est ainsi qu'on a créé les noms de : anémie splénique, splénomégalie primitive, anémie avec splénomégalie et myélémie, cyanose avec polyglobulie et splénomégalie. D'autres fois, on leur a appliqué le nom du clinicien qui en avait donné la première description, et l'on a dit : maladie de Banti, splénomégalie type Debove et Bruhl.

Cette réserve n'est peut-être plus de mise aujourd'hui que nous connaissons mieux le rôle de la rate en pathologie et que nous pouvons attacher une signification plus précise à ses réactions histologiques.

Nous verrons, tout d'abord, au cours de cette étude, que la définition exacte, primitive, de ces syndromes ayant été souvent perdue de vue, on a groupé sous leur nom des maladies qui n'ont avec eux que de grossières analogies; et, en séparant ces cas qui ne sont en somme que des erreurs de diagnostic, nous déblaierons déjà singulièrement le champ si confus des splénomégalies d'origine inconnue. Nous ver-

rons ensuite que, même en s'en tenant à la définition exacte, beaucoup d'observations légitimes doivent aujourd'hui en être distraites et rentrer dans le cadre des maladies spléniques parfaitement définies.

Cette double élimination nécessaire étant faite, il ne reste plus que quelques cas authentiques, très peu nombreux, dont la classification reste vraiment difficile; nous nous demanderons néanmoins si on ne peut, dès maintenant, en ébaucher une pathogénie vraisemblable.

Mais ce travail critique exige, au préalable, une connaissance très approfondie des maladies bien différenciées de la rate — dont nous savons les symptômes, les lésions, l'étiologie — et surtout la connaissance de leurs *formes frustes* qui ont pu en imposer longtemps pour des maladies de nature mystérieuse. Nous passerons donc tout d'abord rapidement en revue toutes les modalités des splénomégalies que peuvent susciter les facteurs étiologiques, dont l'importance en pathologie splénique est aujourd'hui unanimement admise.

Les INFECTIONS AIGUËS provoquent toutes — à l'exception de la dysentérie, du choléra et de la fièvre jaune — une hypertrophie de la rate plus ou moins appréciable en clinique par la percussion, parfois même par la palpation. Nous n'avons pas besoin de rappeler que c'est au cours du paludisme aigu, de la fièvre typhoïde, de la granulie, que s'observent les plus fortes hypertrophies. A l'autopsie, la rate est violacée, ferme ou plus souvent ramollie. Le microscope montre une congestion intense, et un mélange de lésions dégénératives (nécrose des cellules de la pulpe blanche, et des polynucléaires venus par diapédèse dans la pulpe rouge) et de lésions réactionnelles (caryokinèse des cellules de Flemming, prolifération myéloïde partielle, macrophagie).

On connaît la valeur de l'hypertrophie splénique pour le diagnostic et le pronostic des maladies aiguës.

Nous insisterons sur un point seulement, c'est que les microbes pathogènes peuvent subsister dans la rate, comme dans la moelle osseuse, après la guérison, alors qu'ils ont

disparu du sang et des autres organes; on ne sait pas au juste le temps pendant lequel ils peuvent demeurer ainsi à l'état latent et menacer l'organisme, mais, ce qui nous importe, c'est qu'ils sont susceptibles, à la longue, par des toxines peu diffusibles et atténuées, de provoquer des splénomégalies par inflammation chronique de l'organe, et dont la cause lointaine pourra être difficile à retrouver. C'est le cas du paludisme; Senator[1] en a publié récemment des observations à la suite de fièvre typhoïde, de grippe. Peut-être la filiation de ces phénomènes est-elle plus fréquente qu'on ne le croit, et est-elle susceptible d'expliquer certaines splénomégalies, en apparence primitives.

Parmi les INFECTIONS CHRONIQUES, le *paludisme* est le plus puissant facteur de splénomégalie : celle-ci s'observe surtout chez les vieux paludéens, qui ont un teint gris terreux, et ont présenté de nombreux accès antérieurs. De telles rates, à l'autopsie, sont noirâtres ou gris ardoisé, de consistance charnue; au point de vue histologique, il s'agit d'une sclérose généralisée à tout le parenchyme, avec réaction macrophagique intense et dont la nature se reconnaîtra aisément à la présence de nombreux amas pigmentaires caractéristiques.

La forme si spéciale, en galette, de ces grosses rates, la notion des accès antérieurs, l'aspect du malade, l'influence de la quinine, tout au moins au début; l'existence de l'hématozoaire, tout cela ne permet guère de doute sur le diagnostic de cette variété de splénomégalie.

Cependant, il faut savoir que les accès antérieurs ont pu être très frustes, que les malades ont pu contracter le paludisme dans des régions en apparence peu suspectes. Une enquête des plus minutieuses est donc nécessaire avant de rejeter ce facteur étiologique qui joue un si grand rôle en pathologie splénique, D'ailleurs, dans des conditions analogues, il faudra encore penser à l'hypertrophie de la rate du kala-azar, due au piroplasma décrit par Leishmann, et dont l'importance semble augmenter tous les jours aux dépens du paludisme.

1. 7e *Congrès de la British medical Association*, 1903.

La rate *syphilitique*[1] n'est guère hypertrophiée que chez l'enfant; son diagnostic est facile quand elle coïncide avec du pemphigus, des éruptions spécifiques, ou même avec un gros foie (forme spléno-hépatique de Chauffard); mais elle est souvent le seul symptôme appréciable (Marfan); elle peut revêtir le masque trompeur de l'anémie infantile pseudoleucémique; et l'on conçoit alors la difficulté du diagnostic.

Chez l'adulte, la rate est rarement grosse; pourtant il existe — en dehors des cirrhoses syphilitiques du foie avec grosse rate — des cas où la splénomégalie est le seul symptôme révélateur d'une syphilis acquise (Thomas, Giuseppe Ritta, Guérin), ou même d'une syphilis héréditaire tardive (15 cas relevés par Fournier). Dans presque toutes ces observations, le diagnostic n'était que soupçonné et c'est seulement la rétrocession rapide de la tumeur splénique sous l'influence d'un traitement intensif qui le confirma. La notion de ces formes frustes est de la plus haute importance; elle nécessite une enquête des plus minutieuses et n'autorise le médecin à porter le diagnostic de splénomégalie primitive qu'en désespoir de cause et après essai loyal du traitement spécifique.

Malheureusement, l'examen anatomique ne donne pas souvent la clef du diagnostic : qu'il s'agisse de syphilis héréditaire ou de syphilis acquise, les gommes sont toujours rares; l'aspect ficelé est une exception : les lésions consistent surtout en une sclérose diffuse, dans laquelle l'intensité de l'artérite et de la phlébite pourra être seulement un élément de forte présomption (Paris et Salomon)[2].

On peut décrire trois formes de *rates tuberculeuses*, en dehors de la granulie :

1° La rate des tuberculeux pulmonaires chroniques, qui reste de volume normal ou est même atrophiée et n'a donc pas d'histoire clinique. M. Hutinel, M. Landouzy, en ont fait l'étude anatomique et ont trouvé soit des granulations miliaires récentes, soit des tubercules caséeux, soit seu-

1. David, Rate dans la syphilis héréditaire précoce (*Thèse* de Lille, 1902-03. Robert, Syphilis de la rate (*Thèse* de Paris, 1904-05).
2. *Bull. Soc. Biologie*, 1904.

lement une sclérose diffuse de la pulpe et des cloisons.

2° Les splénomégalies qui coïncident avec de grosses adénopathies, et revêtent ainsi le masque d'une fausse lymphadénie. Les cas n'en sont pas encore très nombreux (Paul Courmont, Castaigne, Sternberg[1]); leur nature ne peut guère être reconnue pendant la vie que par la biopsie d'un ganglion, et après la mort, par l'examen histologique qui montre dans la rate la dissémination des lésions tuberculeuses.

3° La tuberculose primitive de la rate, qui est d'un diagnostic très délicat en l'absence de toute autre localisation tuberculeuse appréciable; on y pensera seulement en présence d'une grosse rate bosselée, avec fièvre et amaigrissement, surtout si le malade réagit à la tuberculine. Pièces en mains, on reconnaîtra les blocs caséeux, les tubercules; pourtant on peut être dérouté par un aspect tout à fait anormal, comme dans le cas d'Achard et Castaigne (nodules ramollis de tissu nécrosé), dans le cas de Quénu et Baudet (kyste intrasplénique rempli de caillot fibrineux), où cependant l'examen direct arrive à déceler des bacilles de Koch.

Toutes ces observations récentes permettent donc d'attribuer à la tuberculose un rôle en pathologie splénique, beaucoup plus considérable qu'on ne le soupçonnait il y a quelques années. Il est probable qu'il est encore plus étendu, et que certaines scléroses de la rate, de nature jusqu'ici inexplicable, sont en réalité dues au bacille de Koch. Cette hypothèse, émise déjà, il y a plusieurs années, par M. Malassez, nous semble des plus vraisemblables.

On sait, en effet, que nombre de scléroses viscérales sont de nature tuberculeuse : sclérose rénale (Jousset, Bernard et Salomon); cirrhose du foie (Triboulet, Jousset). Pourquoi n'en serait-il pas de même pour la rate? Le bacille tuberculeux a une affinité très spéciale pour cet organe, que les inoculations expérimentales, les autopsies d'enfants en bas âge montrent presque constamment envahi par les tubercules. D'autre part, certaines recherches de laboratoire ont montré que, dans la rate aussi, le bacille de Koch était sus-

1. Les affections primitives du système lymphatique et hématopoïétique, aus Lubarsch-Ostertag. *Ergebnisse IX*. Abteil. 2.

ceptible de créer des lésions scléreuses (Achard et Weil[1]; Paris et Salomon[2]). Ces derniers auteurs, entre autres, ont vu qu'en injectant des bacilles peu virulents à un animal moins sensible que le cobaye, tel que le lapin, on pouvait provoquer la formation de lésions purement scléreuses, surtout localisées au follicule, sans traces de tubercule spécifique. Ces données paraissent applicables à l'homme; tout récemment, Blondin[3] démontrait — par l'inoculation au cobaye — la présence de bacilles tuberculeux dans des rates scléreuses trouvées à l'autopsie d'individus morts avec des symptômes de cirrhose hypertrophique du foie. Aussi, tout récemment, MM. Jeanselme et Weil[4] se sont-ils crus autorisés à attribuer une origine tuberculeuse, malgré l'absence de preuves décisives, à une très grosse rate scléreuse observée chez un tuberculeux pulmonaire, et ne présentant aucune lésion histologiquement spécifique.

Il est donc légitime de penser, à la lumière de ces faits, qu'on pourra rapporter à la tuberculose des cas qui, cliniquement, se présentent comme des splénomégalies primitives[5].

Enfin, syphilis et tuberculose peuvent produire dans la rate des lésions de DÉGÉNÉRESCENCE AMYLOÏDE qui se reconnaîtront aisément à l'aspect cireux lardacé de la rate et aux réactions colorantes caractéristiques.

Les *intoxications* retentissent sur la rate beaucoup moins que les infections, et il ne semble pas qu'elles puissent déterminer des splénomégalies appréciables en clinique. Il faut avouer cependant que nos connaissances à cet égard sont assez rudimentaires[6]. Pilliet[7] expérimentant avec des

1. *Archives de médecine expérimentale*, 1906.
2. *Bullet. de la Société de Biologie*, 23 juin 1906.
3. *Thèse* de Paris, 1905.
4. *Société médicale des hôpitaux*, 21 octobre 1904.
5. Expérimentalement, Dominici a montré qu'on pouvait, par des injections sous-cutanées de bacilles de Koch, provoquer la formation d'une autre variété de splénomégalie, avec transformation myéloïde complète. Il est difficile de dire jusqu'à quel point ces résultats sont applicables à la clinique humaine.
6. On connait chez l'homme un cas d'intoxication aiguë par le mercure dû à Moulinier, à l'autopsie duquel on trouva la rate transformée en une bouillie sanglante où le microscope trouva de nombreux myélocytes basophiles et des hématies nucléées.
7. *Archives de médecine expérimentale*, 1894.

poisons variés a constaté qu'ils étaient susceptibles de provoquer l'hypertrophie, puis, à la longue l'atrophie des follicules, et, dans la pulpe rouge, une réaction macrophagique marquée, avec infiltration pigmentaire. Ribadeau-Dumas[1] a pu, par des injections répétées de sels de plomb à des cobayes, obtenir une forte hypertrophie de la rate, avec transformation myéloïde complète. On sait, d'autre part, que l'iode, les sels de mercure, d'arsenic, ont une affinité très marquée sur les leucocytes (Labbé, Lortat-Jacob, Besredka) et doivent agir sur la rate. Mais ce sont là des notions insuffisantes dont la clinique n'a pas encore profité et nous devons reconnaître qu'il y a, de ce fait, en pathologie splénique, une inconnue dont on ne peut apprécier l'importance et qui gêne peut-être beaucoup pour l'interprétation des syndromes spléniques à étiologie encore obscure.

Au cours des *maladies des organes* et des tissus, la rate réagit certainement : la physiologie nous a appris qu'elle était chargée de défendre l'organisme contre les infections et les intoxications; il doit en être de même pour les auto-intoxications[2]; mais, à ce sujet, nos connaissances sont encore fort incomplètes; nous ne savons guère comment les néphrites, les affections du tube digestif, la goutte, le diabète retentissent sur la rate. Par contre, on peut décrire toutes les modalités des réactions spléniques au cours des anémies, des maladies du cœur et des maladies du foie.

Chez l'animal, en effet, on voit au cours de l'*anémie* la plus simple, provoquée par des saignées successives, la rate exagérer son pouvoir hémopoïétique, et subir une transformation myéloïde plus ou moins complète (Dominici). Si l'anémie est consécutive à la destruction des hématies dans le sang circulant par la toluilènediamine (Ponfick), par l'eau distillée (Rist, Ribadeau-Dumas), il s'ajoute à ce processus

1. *Archives générales de médecine*, 1904.
2. Lœper a trouvé 5 fois sur 11 cas de maladie d'Addison une hypertrophie de la rate avec transformation myéloïde; mais il est difficile de ne pas incriminer surtout la tuberculose dans la pathogénie de ces lésions. Par contre, le même auteur a quelquefois trouvé une réaction macrophagique qui paraît due seulement au traitement prolongé par l'adrénaline, substance hémolytique.

des phénomènes de macrophagie intense. Dans ce dernier cas surtout, on peut obtenir une splénomégalie considérable. Au début, les macrophages sont des cellules isolées, bourrées de globules rouges et disséminées dans tous les territoires spléniques; à la longue le processus s'organise, et les coupes changent d'aspect; les travées du tissu réticulé s'épaississent, deviennent de larges bandes d'aspect hyalin, où l'on décèle de loin en loin un large noyau clair, rappelant celui des macrophages, et où l'on voit de nombreux pigments ferrugineux, rappelant la pathogénie des lésions. Ainsi se constitue une sorte de fausse sclérose hypertrophique, d'origine hémolytique, que l'on trouve si souvent réalisée en pathologie humaine, et dont la connaissance permet d'expliquer tant de cas d'interprétation jusqu'ici délicate.

Chez l'homme, les lésions sont plus difficiles à interpréter, car il faut tenir compte également de l'action directe sur la rate du facteur anémiant (tuberculose, syphilis). Néanmoins, d'une façon générale, on peut dire que chez l'adulte où le pouvoir hémopoïétique de la rate est en partie épuisé, l'anémie s'accompagne rarement d'une splénomégalie appréciable et l'on ne trouve au microscope que de l'infiltration pigmentaire, et de la sclérose de la rate. Chez l'enfant, par contre, pour peu que l'anémie soit un peu intense et durable, elle s'accompagne d'une tuméfaction splénique qui déborde plus ou moins les fausses cotes : c'est l'*anémie avec splénomégalie*.

Celle-ci ayant été souvent englobée dans la description de l'anémie splénique, il nous semble important d'en indiquer les différentes variétés anatomo-cliniques :

L'examen du sang, outre les signes habituels d'anémie (oligocythémie, oligochromémie) peut en effet révéler :

Soit de la leucopénie (2-3000 leucoc.) avec prédominance relative des mononucléaires;

Soit une légère leucocytose avec présence de quelques myélocytes et d'hématies nucléées (Geissler et Japha, Luzet). Quand ces caractères sont particulièrement marqués, on a le tableau hématologique de l'anémie infantile pseudo-leucé-

mique, tel qu'il a été décrit par Luzet, Clerc et Weil : leucocytose oscillant entre 30 et 50 000; très grand nombre de normo-, micro- et mégaloblastes avec signes d'irritation de leur noyau[1].

L'examen anatomique des organes explique les caractères du sang :

Tantôt il y a sclérose de la moelle osseuse et de la rate, qui étouffe progressivement les îlots cellulaires et provoque ainsi la leucopénie;

Tantôt on trouve des signes de prolifération, intense dans la rate, la moelle osseuse, et même dans le foie, le thymus; c'est le cas de l'anémie pseudo-leucémique.

Ces caractères histologiques, en apparence si dissemblables, reconnaissent pourtant la même pathogénie, et leurs différences s'expliquent seulement par les modalités variables d'action des poisons hémolytiques en cause.

Dans presque tous les cas, en effet, l'histoire clinique relève la malaria (Raybaud et Vernet), la syphilis héréditaire (Petrone, Labbé et Armand-Delille, Lenoble), le rachitisme (Baginsky), la gastro-entérite chronique (Marfan, Méry), causes habituelles d'anémie infantile. Expérimentalement, en utilisant des animaux suffisamment jeunes, et en variant les doses de poisons hémolytiques tels que : pyrogallol (Reckzch), eau distillée, sels biliaires (Ribadeau-Dumas), toxines microbiennes (Dominici), on peut obtenir soit le tableau complet de l'anémie pseudo-leucémique, soit des anémies avec leucopénie et sclérose hypertrophique de la rate. Par conséquent, si les cas extrêmes d'anémie infantile pseudo-leucémique, avec l'exubérance de leurs réactions sanguines, la production de foyers myéloïdes dans le foie, les reins, évoquent l'idée de leucémie vraie, il n'en reste pas moins que l'ensemble des anémies infantiles avec splénomégalie ne représente qu'une forme particulière d'anémie, explicable par le mode d'action du poison hémolytique, peut-être aussi par la susceptibilité propre du sujet.

1. On a distingué dans cette affection les cas avec myélémie, avec lymphocytémie, les cas à réaction mixte ou avec résinophilie. Il n'en reste pas moins que les caractères essentiels sont ceux que nous avons dits plus haut et sont suffisants pour diagnostiquer l'anémie pseudo-leucémique.

Les *maladies du cœur* ne retentissent sur la rate que par l'intermédiaire de la circulation porte : la rate cardiaque est donc précédée par le tableau clinique de foie cardiaque et son interprétation n'est pas malaisée. Cependant MM. Oulmont et Ramond ont observé des malades porteurs de lésions cardiaques, mais ne présentant aucun signe d'asystolie générale : l'attention était seulement attirée par l'existence d'un gros foie, d'une très grosse rate, et les signes d'une anémie intense et progressive. Le diagnostic causal ne peut guère être fait alors qu'à l'autopsie, où l'on voit une rate congestionnée, souvent bourrée d'infarctus, et dont la coupe rappelle, en dehors des zones oblitérées, l'aspect caractéristique de la betterave cuite.

L'hypertrophie de la rate au cours des *maladies du foie* est un fait banal et connu depuis longtemps; fréquente, mais légère dans les affections hépatiques aiguës ou transitoires (ictère catarrhal, ictère grave, colique hépatique même), elle est constante et souvent considérable dans les cirrhoses, les pyléphlébites. Il ne manque pas d'ailleurs d'interprétations valables pour expliquer cette réaction de la rate, et toutes peuvent se trouver applicables à un même cas : processus infectieux atteignant à la fois la rate et le foie (syphilis, paludisme); stase dans le système porte provoquant l'ectasie chronique des sinus veineux de la pulpe rouge (Gilbert et Lereboullet); intoxication lente d'origine hépatique, qui comporte, elle-même, deux facteurs : hémolyse continue par le passage des sels biliaires dans le sang, insuffisance hépatique (Rist, Ribadeau-Dumas).

L'anatomie pathologique montre les traces de ces diverses influences : dans les cas aigus, la rate est congestionnée et en réaction myéloïde; dans les cas chroniques, elle est indurée, les sinus sont largement dilatés; à côté de la sclérose atrophique des cloisons, on voit dans la pulpe rouge de larges travées amorphes semées de pigments ferrugineux, et qui représentent une modalité de la réaction macrophagique (Ribadeau-Dumas[1], Gauckler[2]).

1. *Thèse* de Paris, 1904.
2. *Thèse* de Paris, 1904.

Le diagnostic de la rate hépatique ne soulève en général aucune difficulté; mais il n'en est pas toujours ainsi : parfois les symptômes hépatiques ont disparu depuis assez longtemps, lorsque se montre la grosse rate (splénomégalies méta-ictériques de Gilbert et Lereboullet[1]), ou bien les symptômes hépatiques restent très frustes (angiocholites chroniques anictériques de Gilbert et Lereboullet); le diagnostic ne peut être fait alors que par l'examen le plus minutieux et en constatant que le malade a un teint bilieux ou cholémique, une pigmentation spéciale de la face, des nævi artériels, parfois de la fièvre et des hématémèses qui ont alors une grosse valeur; la présence dans le sérum de pigments biliaires lève tous les doutes. D'ailleurs l'évolution ultérieure de l'affection confirme dans quelques cas le diagnostic, lorsque apparaît une véritable cirrhose biliaire (cirrhose méta-splénomégalique de Chauffard).

Les KYSTES de la rate peuvent être d'un diagnostic clinique difficile, si l'on ne trouve pas une rate bi ou multi-lobée, rénitente, et si on n'est pas aidé par la présence d'urticaire, d'éosinophilie sanguine. Mais, à l'examen anatomique on n'a plus à se poser qu'une question : quelle est la nature du kyste? kyste hydatique, kystes congénitaux, ou kyste acquis dû à la transformation d'un hématome intrasplénique?

Les TUMEURS peuvent être bénignes (*fibromes*, *angiomes*, *lymphangiomes*) et sont le plus souvent alors des découvertes d'autopsie; surtout malignes : *tumeurs secondaires*, avec noyaux multiples reproduisant la structure du foyer initial : *sarcome* primitif, le plus souvent globo-cellulaire et qu'on différenciera du lymphosarcome parce qu'il ne comporte pas de tissu réticulé. Le diagnostic clinique de ces tumeurs ne laisse pas d'ailleurs que d'être assez malaisé; elles pourront seulement être soupçonnées en cas de rate bosselée, avec douleurs très intenses, cachexie rapide, et surtout s'il existe un autre foyer néoplasique dans un autre point quelconque de l'organisme.

1. *Bull. de la Société médicale des Hôpitaux*, 29 mai 1903.

Le *cancer primitif* ou *épithélioma de Gaucher* mérite plus qu'une mention : les observations récentes de Ramond et Picou, Collier, Bovaird, Brill, Maudlebaum et Libmann, ont montré que cette affection n'était pas exceptionnelle. Le diagnostic histologique est facilité par l'aspect très particulier des coupes de rate où l'on voit des alvéoles remplis de grandes cellules endothéliales; le même aspect pouvant se retrouver dans le foie, les ganglions, la moelle osseuse, on admet aujourd'hui qu'il s'agit d'une endothéliomatose diffuse[1]. Mais, cliniquement, le diagnostic est des plus difficiles, car l'affection revêt le masque très fruste de la splénomégalie primitive. La légère hypertrophie du foie, l'hypoglobulie, la tendance aux hémorragies sont monnaie courante en pathologie splénique; et le diagnostic restera forcément en suspens jusqu'à l'examen histologique.

Nous avons réservé pour la fin l'étude de la rate dans les *leucémies* et la *lymphadénie*, parce que, en l'absence de tout critérium étiologique, ces affections forment encore le groupe le plus confus, et qu'elles comportent le plus d'inconnues. Bien des points de leur histoire sont encore sujets à discussion. Pourtant, l'examen du sang, qui, dans tous les cas précédents, ne donnait aucun renseignement utile, est ici de première importance; et c'est l'hématologie qui doit nous servir de fil conducteur dans la description des types cliniques.

Les cas typiques de *leucémie myéloïde* ont des caractères anatomiques très tranchés : hypertrophie énorme de la rate, qui a subi la transformation myéloïde totale et complète; réactions analogues, mais moindres dans la moelle osseuse, les ganglions, les plaques de Peyer. Il s'agit donc de myélomatose diffuse. Le diagnostic clinique s'impose en présence d'un malade porteur d'une rate énorme, à surface lisse, régulière, de consistance ferme, qui présente peu à peu des signes d'anémie et d'affaiblissement progressif et chez lequel l'examen du sang révèle une leucocytose abon-

1. L'hypothèse d'un épithélioma véritable développé aux dépens d'inclusions fœtales de débris de pancréas, proposée par Ramond et Picou, semble, en effet, devoir être abandonnée.

dante (dépassant en général 100 000 L. par millimètre cube), de nombreux myélocytes granuleux et des hématies nucléées.

Mais on ne trouve pas toujours des symptômes aussi nets; l'examen du sang, seul véritable critérium clinique, peut ne révéler qu'une myélémie atténuée (15-20 000 leucoc., 5-10 p. 100 de myélocytes seulement), ou même une myélémie nulle comme dans un cas particulièrement curieux publié par Rathery[1] (leucémie myéloïde fruste; myélomatose aleucémique). On conçoit que, dans ces conditions, le diagnostic soit impossible jusqu'à l'examen histologique des organes[2].

La *léucémie lymphatique* peut être aiguë ou chronique; dans les deux cas, elle est suffisamment caractérisée par la prolifération du tissu lymphoïde (dans la rate, les ganglions, les amygdales, l'intestin et même la moelle osseuse), et par le passage dans le sang d'un grand nombre de leucocytes mononucléaires, du même tissu lymphoïde. La rate de la leucémie aiguë se diagnostiquera facilement, par son hypertrophie modérée, coïncidant avec celle des ganglions et des amygdales, par la marche rapide de l'affection, ses allures cliniques qui rappellent celles de la fièvre typhoïde, du purpura hémorragique, ou de l'angine gangreneuse, enfin par sa formule sanguine (leucocytose : 20-100 000; prédominance — 80-90 p. 100 de lymphocytes spéciaux — volumineux, se rapprochant du myélocyte basophile); cependant Franckel, Gilbert et Weil ont montré qu'une infection secondaire pouvait abaisser la leucocytose jusqu'à un chiffre normal et augmenter le nombre des polynucléaires; d'où possibilité d'erreur de diagnostic jusqu'à l'examen anatomique des organes.

1. *Bull. de la Société de Biologie*, 1er février 1902.

2. Nous n'avons pas à classer ici définitivement la leucémie myéloïde; il semble pourtant, malgré l'incurabilité de l'affection, malgré la prolifération exubérante des tissus, qu'il faille la considérer avec Ménétrier, Aubertin, Jousset, non comme une néoplasie, mais comme une hyperplasie, car elle consiste dans la prolifération simultanée de plusieurs types cellulaires hautement différenciés (myélocytes, polynucléaires, hématies nucléées) et qu'elle reproduit, en somme, un tissu à peu près identique au tissu myéloïde normal. Il est vraisemblable que cette hyperplasie représente un des modes de réaction de ce tissu sous l'influence de processus infectieux divers; mais ce n'est là encore que l'hypothèse la plus vraisemblable.

La rate de la leucémie lymphatique chronique n'est pas non plus très grosse; le diagnostic est le plus souvent facile, à cause du développement antérieur et considérable des ganglions, de la leucocytose qui atteint jusqu'à 100 000 L. ou plus, et de l'énorme proportion des lymphocytes de petite taille, 90-99 p. 100[1].

La *lymphadénie chronique* comporte aussi l'hyperplasie diffuse du tissu lymphoïde de la rate, des ganglions, de la moelle, etc., mais sans leucémie. On soupçonnera seulement l'affection, si on constate de très gros ganglions et une grosse rate. Si l'examen du sang révèle en même temps — sans leucocytose, une augmentation de pourcentage des lymphocytes (Vaquez et Ribierre, Clerc et Weil), le diagnostic devient très probable. Mais on peut trouver des formules sanguines très variables, avec polynucléose, avec abondance relative d'éosinophiles, ou même une formule normale. On peut alors rester dans le doute jusqu'à l'autopsie, qui permet de constater l'hyperplasie diffuse typique du tissu lymphoïde.

Ainsi définie, cette affection semble d'ailleurs très hétérogène : on a pu en distraire des fausses lymphadénies tuberculeuses (Courmont, Sternberg). Peut-être arrivera-t-on également à isoler des fausses lymphadénies dues à des causes infectieuses banales, comme on l'a déjà fait pour des lymphadénies exclusivement ganglionnaires (Bard, Combemale, Sabrazès, Bezançon et Labbé). D'autre part, il existe des cas étiquetés lymphadénie, et qui ressemblent à des néoplasies malignes par certains caractères anatomiques : il s'agit bien encore ici d'une prolifération diffuse de tout le tissu lymphoïde, mais on peut surprendre une légère infiltration des éléments néoformés dans le tissu cellulaire environnant; il y a production de nodules dans des parenchymes complètement dépourvus de tout tissu lymphoïde à l'état normal.

Quoi qu'il en soit, en présence d'un cas présentant le masque clinique de la lymphadénie, avec prolifération dif-

1. Nous ne faisons pas de place particulière dans notre description à la *leucanémie* de Leube, qui ne paraît être qu'une forme de leucémie dans laquelle le nombre des hématies est particulièrement diminué.

fuse du tissu lymphoïde, si l'examen histologique et bactériologique a pu éliminer l'hypothèse d'une tuberculose ou d'un processus infectieux banal, on sera dûment autorisé à faire le diagnostic de rate lymphadénique, sans se faire illusion sur ce qu'un tel terme comporte encore de vague à l'heure actuelle[1].

Le *lymphosarcome* se sépare au contraire nettement des cas précédents; c'est une *tumeur* reproduisant encore le tissu réticulé, mais primitivement limité en un point précis du système ganglionnaire, et qui, dans la suite, rompt sa capsule d'enkystement, ulcère la peau et se généralise par le processus embolique. D'ailleurs, cette néoplasie n'a qu'une assez mince importance en pathologie splénique; on ne trouve dans la rate que de petits nodules blanchâtres disséminés qui sont autant de noyaux métastatiques. Cliniquement, le diagnostic est facilité par la marche très rapide, souvent fébrile de l'affection, et par une polynucléose sanguine presque constante[2].

1. Enfin, rappelons, pour terminer ce chapitre, que l'hypertrophie de la rate peut s'observer au cours du *chlorome*, qui se caractérise par la présence, chez des enfants, de tumeurs osseuses (en général orbitaires), et ganglionnaires, qui ont une couleur verdâtre, et par l'existence fréquente d'une véritable leucémie. La structure des organes hématopoiétiques rappelle celle que l'on observe dans les autres formes de leucénie.

2. La division des leucémies et de la lymphadénie que nous venons de donner, basée sur les symptômes, n'est certes pas très satisfaisante : le caractère leucémique, l'irruption dans la circulation d'un certain nombre de leucocytes, paraît dépendre non de la nature même de la maladie, mais de circonstances accessoires : on a pu la réaliser artificiellement par des injections de tuberculine (Jousset), de sulfate d'atropine (Ribadeau-Dumas). Aussi a-t-on proposé une classification purement anatomique, basée sur l'aspect histologique des organes hématopoiétiques : Pinkus, Türck, Pappenheim s'y sont essayés tour à tour; leurs divergences prouvent la difficulté de faire à l'heure actuelle une classification satisfaisante. Nous résumerons cependant ici la dernière en date, celle de Sternberg, qui nous paraît encore la meilleure :

Cette classification n'est nullement superposable à celle qui est basée sur les caractères cliniques : la lymphadénie, la leucémie lymphatique chronique, la leucémie aiguë peuvent, suivant les cas, rentrer dans ces deux catégories :

I. *Hyperplasie typique* (sans leucémie ou avec leucémie). Hyperplasie diffuse de tout le tissu lymphoïde qui reproduit le tissu adulte et n'a pas de tendance à infiltrer le tissu cellulaire avoisinant.

II. *Hyperplasie métatypique* (sans leucémie ou avec leucémie), ou leucosarcomatose. Hyperplasie diffuse de tout le tissu lymphoïde, l'élément qui prolifère étant ici la cellule primordiale. Infiltration, en certains points, du tissu cellulaire environnant.

En résumé, de toute cette étude, se dégage l'idée que le diagnostic exact des maladies de la rate est souvent des plus difficiles à établir : soit que les symptômes restent très frustes et que le tableau clinique se réduise à une splénomégalie avec ou sans anémie, soit que l'étiologie reste cachée. Cependant, par une enquête minutieuse, en se servant des moyens de laboratoire, et surtout par l'examen histologique et bactériologique des pièces anatomiques, on pourra, le plus souvent, retrouver rétrospectivement le fil pathogénique et classer un cas qui semblait à première vue inexplicable; il sera d'ailleurs utile de se rappeler que si l'on excepte les kystes, les tumeurs de la rate, les cas de lymphadénie et de leucémie, c'est à un petit nombre de facteurs étiologiques, qu'il faut surtout penser en matière de pathologie splénique :

au paludisme,
à la tuberculose,
à la syphilis,
aux maladies du foie,

et, chez l'enfant, en plus des facteurs précédents, aux causes habituelles d'anémie.

Ainsi, on pourra restreindre progressivement le cadre des syndromes que nous allons décrire, car nous verrons que leur histoire est faite, en partie, de cas que nous pouvons expliquer, dès aujourd'hui.

L'*anémie splénique* est de tous les syndromes spléniques le plus anciennement connu, c'est aussi le plus critiquable.

Ce nom a été créé vers le milieu de siècle dernier par Wosllez, puis, presque en même temps, par Gretsel et par Griesinger pour désigner une affection caractérisée par une

III. *Prolifération néoplasique* (lymphosarcome). Tumeur à marche envahissante. Pas de leucémie.

Cette classification a le mérite d'indiquer que certains cas de lymphadénie — avec ou sans leucémie — se rapprochent des véritables néoplasmes par leurs caractères métatypiques; elle a le grand désavantage de bouleverser les cadres classiques, si solidement établis sur la clinique; elle ne peut pas non plus, d'ailleurs, prétendre à être définitive. Et dans l'attente d'un groupement étiologique ou pathogénique, seul satisfaisant, on peut se demander s'il ne vaut pas mieux s'en tenir aux formules usitées.

anémie chronique accompagnée de splénomégalie, sans adénopathie et sans leucémie. Ces auteurs avaient ainsi le mérite de montrer que toute la pathologie splénique ne se réduisait pas à la lymphadénie ou à la leucémie, et qu'il fallait faire une place pour autre chose, qui restait encore, à cette époque, d'interprétation mystérieuse. Mais, depuis, dans ce groupe très vaste de l'anémie splénique, on a successivement isolé les splénomégalies paludéenne, tuberculeuse, amyloïde, certaines rates syphilitiques, la maladie de Gaucher, et, chez l'enfant, l'anémie pseudo-leucémique, toutes affections dont le diagnostic peut être difficile, mais qui ne doivent pas être confondues dans une même description avec l'anémie splénique, qui reste, par définition, un syndrome de pathogénie encore obscure.

Le cadre de l'anémie splénique s'est donc progressivement rétréci et ne comprend plus que les cas, relativement rares, dont récemment, Rolleston, Osler, Banti, Senator donnaient la description suivante, au 7e congrès de la *British medical Association*[1].

Il s'agit d'individus chez lesquels se développe, souvent d'une façon latente, une splénomégalie qui peut devenir volumineuse et descendre jusque dans la fosse iliaque gauche; la rate est lisse, dure, parfois un peu douloureuse à la palpation. Après quelques mois, apparaissent tous les signes d'une anémie, caractérisée, au point de vue hématologique, par une diminution moyenne du nombre des hématies, une diminution relativement plus forte de l'hémoglobine; on compte seulement de 2 à 4000 globules blancs par millimètre cube; dans le pourcentage, les mononucléaires sont plus nombreux qu'à l'état normal.

La maladie se prolonge ainsi longtemps, sans qu'on puisse jamais percevoir d'hypertrophie des ganglions. On note une tendance marquée aux hémorragies, particulièrement du tube gastro-intestinal. La maladie aboutit lentement à la cachexie et à la mort.

On n'a pratiqué qu'un petit nombre d'examens anato-

1. *British medic. Journal,* 12 septembre 1903.

miques de la rate, et les auteurs sont remarquablement sobres de détails à ce sujet : ils sont cependant unanimes pour dire qu'on n'a pas trouvé les lésions de la lymphadénie, mais une sorte de cirrhose splénique, décrite sous le nom de fibroadénie dont on peut donner approximativement les caractères suivants : le tissu splénique est ferme, légèrement induré; à la coupe, sur un fond rouge brun, se détachent des points et des traînées blanchâtres; au microscope, les corpuscules de Malpighi apparaissent, soit légèrement hypertrophiés, soit plus ou moins transformés en petits blocs hyalins, dans lesquels le tissu réticulé, largement épaissi, limite d'étroites fentes, où l'on ne voit que quelques rares lymphocytes et macrophages. — Dans la pulpe rouge, les cloisons émanées de la capsule sont sclérosées, le tissu réticulé lui-même est fortement épaïssi; on retrouve des macrophages à tous les stades d'évolution, de rares mononucléaires, exceptionnellement des cellules de la série myéloïde. Les sinus veineux enfin sont dilatés et contiennent souvent des macrophages en activité.

Rien de caractéristique donc, ni dans l'histoire clinique, ni dans les lésions histologiques; et comme, dans tous les cas publiés, les recherches étiologiques sont restées négatives, on conçoit la diversité des hypothèses pathogéniques mises en avant.

De fait, pour les cas où manque le contrôle anatomique, toutes les suppositions sont possibles; toutes les maladies actuellement bien définies de la rate peuvent comporter des cas frustes qui ne diffèrent guère des cas d'Osler et de Senator; et nous avons vu que l'interrogatoire négatif des malades n'est pas suffisant pour rejeter les causes habituelles d'hypertrophie splénique[1]. Rien n'autorise donc à conclure ici à une affection vraiment spéciale.

1. On pourrait admettre, avec Senator, qu'il s'agit parfois de lymphadénie véritable restée pendant toute l'évolution au stade splénique; mais c'est là une hypothèse peu vraisemblable qui ne repose sur aucun fondement solide. Il est classique, il est vrai, de décrire une lymphadénie à début splénique; mais les cas qu'on a en vue sont en réalité : soit des cas de splénomégalie primitive de Debove et Bruhl, et ces auteurs ont formellement dit que leurs observations n'avaient aucun rapport avec la lymphadénie; soit des cas

Pour les cas avec examen histologique, il faut distinguer : tout d'abord, quelques cas ressemblent étrangement à certaines anémies infantiles avec splénomégalie secondaire; nous avons vu, en effet, que, parfois, l'anémie avec splénomégalie de l'enfant pouvait s'accompagner aussi de leucopénie et qu'alors on trouvait au microscope des lésions analogues à la fibro-adénie; la seule différence réside en ce que, pour les cas qui nous occupent, le facteur hémolytique ne s'impose pas à première vue, mais on arriverait peut-être, par des recherches minutieuses, à le mettre en évidence. Déjà, dans cette voie, MM. Gilbert et Lereboullet ont pu incriminer l'intoxication par les sels biliaires : pendant la vie, on observe souvent une légère hypertrophie du foie, un peu d'ictère, la tendance aux hémorragies gastro-intestinales; l'intervention faite dans ces conditions n'a pas été heureuse (Colzi, Schiassi) [1] et a pu provoquer une mort rapide par hémorragie, par ictère grave. Enfin, les lésions anatomiques concordent assez bien avec ce que nous savons de l'histologie de la rate biliaire. Il est donc légitime de penser, avec Gilbert Lereboullet [2], que le terme d'anémie splénique couvre quelques erreurs de diagnostic, que la recherche systématique des pigments biliaires dans les urines et le sérum aurait pu permettre d'éviter.

Cependant la recherche de toute cause d'hémolyse peut rester négative. On peut alors se demander si le sujet ne présentait pas une débilité de ses hématies, une diminution congénitale de sa résistance globulaire; on expliquerait ainsi que des causes minimes et cliniquement inappréciables fussent à l'origine de ces troubles. Une telle hypothèse, qui

d'anémie infantile pseudo-leucémique, et nous avons vu que si cette affection peut être quelquefois un avant-stade de leucémie myélogène, elle reconnaît le plus souvent une étiologie banale; elle n'a donc de toutes façons rien à voir avec la lymphadénie. Quant aux cas décrits par Clerc et Weil, de splénomégalie infantile avec lymphocytémie, l'absence d'autopsie ne permet pas de les classer avec certitude. La lymphadénie, à début splénique, tout en étant possible, reste donc très problématique. Par contre, l'anémie splénique pourrait être une forme fruste de leucémie myéloïde, une myélomatose aleucémique analogue au cas de Rathery; l'examen histologique serait seul capable de le démontrer.

1. Schiassi, *Semaine médicale*, 14 février 1906.

2. *Revue de médecine*, 1904.

s'accorderait d'ailleurs avec le caractère familial parfois constaté dans les observations, est, certes, très vraisemblable, et la pathologie des autres tissus nous offre des exemples analogues; elle semble avoir été vérifiée dans deux cas récents de C. Ciaccio[1], où la résistance des hématies était notablement au-dessous de la normale.

La comparaison de l'anémie splénique avec l'anémie infantile compliquée de splénomégalie tend donc à faire admettre pour toutes deux une origine hémolytique plus ou moins apparente, et, par conséquent, une réaction secondaire de la rate.

Il est pourtant possible que quelques cas exceptionnels échappent à cette interprétation : Banti, et, après lui, quelques auteurs italiens, ont mis en relief ce fait que l'anémie peut apparaître cliniquement après la splénomégalie; si, dans ces conditions, on enlève la rate, on peut obtenir l'amélioration ou même la guérison définitive de l'affection (cas de Herzog[2], de Banti, de Malcolm[3]); ils en concluent que la rate, atteinte primitivement, élaborait, puis déversait dans la circulation des produits toxiques (Banti, Maragliano). En l'absence de toute étiologie, Schiassi tend à incriminer l'exagération du pouvoir destructif de la rate vis-à-vis des globules rouges; on a bien démontré expérimentalement l'existence d'hémolysines dans le parenchyme splénique normal, mais leur étude a donné les résultats les plus variables; dans les cas qui nous occupent, il faudrait d'ailleurs encore trouver sous quelle influence ces lysines augmentent leur activité, et le problème étiologique reste entier.

Il semble rationnel d'admettre avec Banti une origine infectieuse : on sait que la rate est le foyer habituel où viennent s'emmagasiner les microbes, après les maladies infectieuses; ils y demeurent à l'état latent pendant un temps indéterminé. Ils peuvent, à un moment donné, réinfecter l'organisme; ils peuvent aussi, par leur séjour dans la rate,

1. *Archives de médecine des enfants*, 1906.
2. *Deutsche Zeitsch. f. Chirurgie*, 1901.
3. *Annals of Surgery*, juillet 1901.

y provoquer des lésions chroniques dont le seul symptôme est une splénomégalie : c'est le cas du paludisme; c'est le cas de la tuberculose.

Nous avons vu que le bacille de Koch peut expérimentalement déterminer la formation de grosses rates scléreuses, dans lesquelles le microscope est impuissant à déceler aucune lésion spécifique, et dont la nature ne peut être prouvée que par l'inoculation aux animaux. La fibro-adénie, lésion de l'anémie splénique, s'explique peut-être de la même manière; des recherches microscopiques plus minutieuses et l'examen bactériologique sont nécessaires pour trancher définitivement cette question; mais on peut affirmer dès maintenant la possibilité de cette hypothèse. Le bacille de Koch n'est d'ailleurs probablement pas le seul à incriminer; d'autres doivent être susceptibles de provoquer des lésions de sclérose hypertrophique de la rate; et on peut se demander s'il ne faut pas faire remonter l'origine des splénomégalies de cause obscure et d'apparence spontanée, à une de ces nombreuses septicémies passagères dont on reconnaît aujourd'hui la fréquence et qui peuvent si facilement passer inaperçues ou être étiquetées d'un nom banal, tel que : grippe, embarras gastro-intestinal fébrile.

On a plusieurs fois, il est vrai, recherché ces germes sans les trouver (Banti), par ponction de la rate faite sur le vivant; mais on sait combien cette méthode peut être infidèle; l'aiguille peut aisément passer à côté d'un foyer microbien; d'autre part, on n'a jamais ponctionné que des cas anciens, refroidis, et les germes avaient peut-être disparu.

Ainsi, à la fin de cette discussion, nous arrivons à la conviction que le terme d'anémie splénique a été appliqué à des affections multiples, parfaitement connues aujourd'hui, et auxquelles suffisent des désignations plus précises. On ne peut donc plus le réserver qu'à un nombre restreint de splénomégalies : les unes sont secondaires à un processus hémolytique, d'origine biliaire ou autre; d'autres, plus rares, paraissent réellement primitives et dues à un processus infectieux chronique.

La *splénomégalie primitive* a été isolée par MM. Debove et Brühl en 1891[1]; il faut se rapporter à la description initiale de ces auteurs, si on veut éviter les nombreuses erreurs d'interprétation qui ont été commises depuis à son sujet.

Il s'agit essentiellement d'une *hypertrophie chronique de la rate, sans adénopathie et sans leucémie.*

Le début est très lent, marqué par des signes progressifs d'anémie ou par des crises douloureuses dans la région splénique, accompagnées de vomissements et de fièvre, quelquefois de pleurite sèche ou de congestion pulmonaire de la base gauche.

A la période d'état, la rate est très hypertrophiée et occupe la moitié gauche de l'abdomen; sa surface est lisse ou un peu inégale, à la suite des poussées de périsplénite, sa consistance est dure. L'anémie augmente, des hémorragies peuvent se montrer, et le malade meurt de deux à six ans après le début des accidents.

L'examen du sang spécifie une diminution assez considérable des hématies, mais un chiffre normal de leucocytes, même à une période tardive de l'affection.

Enfin MM. Debove et Brühl[2] insistent sur l'absence de toute étiologie expliquant la production d'un tel syndrome.

On n'a pu faire l'autopsie des malades; on a eu la prudence de ne pas les faire opérer; nous ne possédons par conséquent aucun renseignement anatomique, et l'interprétation du syndrome n'en devient que plus difficile. Cependant il est certain que le tableau clinique ressemble trait pour trait à celui que Banti et Osler nous ont donné de l'anémie splénique suivant leur nouvelle conception, et toutes les réflexions que nous avons faites précédemment sont applicables ici :

On ne saurait faire rentrer sous ce nom la rate amyloïde, l'épithélioma de Gaucher, la leucémie myélogène, comme on l'a fait dans plusieurs classifications récentes; ce sont actuellement des affections bien classées, et le terme de splé-

1. *Archives générales de médecine*, 1891.
2. *Bull. de la Société médicale des hôpitaux*, 1892.

nomégalie primitive doit être par définition réservé à des cas obscurs.

D'autre part, rien n'autorise à en faire un mode de début de la lymphadénie, une lymphadénie à forme splénique, car il n'existe aucun cas authentique d'une telle variété auquel on puisse comparer les cas qui nous occupent; et MM. Debove et Brühl ont spécifié que, jusqu'à la fin, les ganglions restaient normaux, et qu'à aucun moment la maladie ne revêtait le masque de la lymphadénie.

Peut-être s'agit-il d'une forme fruste (aleucémique) de leucémie myélogène, comme il en existe deux ou trois cas légitimes. Il est plus vraisemblable qu'ici encore, on était en présence soit d'une rate biliaire, d'une splénomégalie anictérique, soit d'une infection chronique de la rate (tuberculose, syphilis, infection banale). C'est dans ce sens que devront être faites les recherches histologiques et bactériologiques des cas ultérieurs.

Le *syndrome* ou *maladie de Banti* correspond à un tableau clinique moins fruste que les syndrômes précédents : à la splénomégalie s'ajoutent en effet des symptômes hépatiques; mais il s'agit là d'une association très particulière, dont on a trop souvent perdu de vue les caractères essentiels depuis la description originelle.

En effet, d'après Banti[1], la maladie commence par une *première période* dans laquelle on observe seulement de l'anémie et une splénomégalie. Après une durée de six mois ou même davantage, commence une *deuxième période* ou *période intermédiaire* où apparaissent déjà des signes de précirrhose : des troubles digestifs, parmi lesquels des vomissements, une langue pâteuse, une haleine fétide; des troubles urinaires consistant surtout en diminution de la quantité des urines, qui sont foncées, uratiques, pauvres en urée, chargées d'urobiline. Pendant ce temps, la rate continue à s'accroître lentement. Puis arrive la *troisième période* caractérisée par les signes d'une cirrhose biveineuse atro-

1. *Riforma medica*, juillet 1897-1901.

phique du foie, avec forte splénomégalie : on observe de l'ascite, une circulation sous-cutanée abdominale exagérée, des hémorroïdes, en un mot, tout le syndrome d'hypertension portale au complet; le foie est petit et disparaît sous les fausses côtes; la rate est très volumineuse et peut descendre jusque dans la fosse iliaque gauche. Le malade finit par mourir dans la cachexie, à moins qu'il ne soit emporté par une tuberculose, une infection surajoutée. une hématémèse foudroyante.

Cette évolution en trois périodes, dont chacune a une durée de plusieurs mois est le fait le plus saillant de cette histoire clinique, dans laquelle la cirrhose hépatique est secondaire à l'atteinte de la rate. Il faut ajouter que l'on ne relève dans les antécédents aucune cause appréciable — ni tuberculose, ni syphilis, ni paludisme, — et qu'il s'agit d'une affection à étiologie inconnue.

Mentionnons encore que l'examen du sang révèle souvent une leucopénie marquée (3 000 — 2 000 leucocytes), signe indiqué par Senator, retrouvé depuis dans plusieurs observations, mais trop inconstant et surtout trop peu caractéristique, pour asseoir un diagnostic précis. — Enfin, la splénectomie, tentée chez certains sujets, aurait parfois arrêté la marche progressive de la maladie.

Les lésions de la rate trouvées après opération ou autopsie, se rapprochent beaucoup de celles de l'anémie splénique, et ont été décrites aussi sous le nom défectueux de fibro-adénie : sclérose des cloisons et des glomérules; épaississement des travées du tissu réticulé de la pulpe rouge, dont les mailles renferment de rares leucocytes, surtout du type macrophage. Quant au foie, il présenterait les lésions typiques de la cirrhose de Laënnec.

Ainsi, la maladie de Banti semble n'être qu'une anémie splénique (suivant la conception d'Osler et de Banti) compliquée secondairement de cirrhose hépatique, et ne représente en somme qu'un mode d'évolution de cette affection. Pourtant, nos connaissances au sujet de la cause véritable de ces deux syndromes sont encore trop vagues pour permettre d'affirmer un tel rapport; Banti lui-même reste dans

le doute à ce sujet; il vaut donc mieux considérer cette maladie isolément et la discuter pour son compte.

Remarquons tout d'abord que les cas de maladie de Banti sont encore exceptionnels : on ne peut en effet considérer comme tels les cas décrits sous ce nom, mais qui diffèrent des cas de Banti soit par une évolution rapide, en quelques semaines, soit par une étiologie évidente (syphilis, paludisme). Cette épuration faite, il ne subsiste que quelques observations, la plupart italiennes, de Banti, Silva, Galvagni, Bonardi, Rinaldi, et d'autres dues à Roque, et Bret, Chauffard, Senator.

Or, parmi celles-ci, quelques-uns sont certainement des erreurs de diagnostic, comme l'ont montré Gilbert et Lereboullet : ils ont relevé encore, dans l'histoire clinique des malades, des symptômes de cholémie familiale, des poussées d'ictère antérieures, remarquant, d'autre part, que la splénectomie avait eu alors des résultats déplorables (hématémèses, hémorragies profuses de la plaie), ils concluent au diagnostic d'angiocholite chronique anictérique, de splénomégalie d'origine hépatique, et rapprochent ces faits des cas bien connus de cirrhose indiscutables, où la maladie semble pourtant débuter par la rate (cirrhoses méta-splénomégaliques, dans la classification de M. Chauffard).

Quelquefois pourtant, la splénectomie n'a provoqué aucun désastre, elle a même pu guérir les malades (Quénu et Duval [1], Umber [2]) et faire disparaître des symptômes de cirrhose au début (Banti); on peut alors se demander si le siège initial de l'affection n'était pas dans la rate [3]. Secondairement des substances toxiques produites à ce niveau, et conduites au foie par la veine porte, auraient provoqué la formation d'une cirrhose.

Certes, il n'y a, dans ce retentissement des lésions de la rate sur le foie, rien qui choque *a priori* : le sens normal

1. *Revue de Chirurgie*, 1903.
2. *Zeitschrift f. klinische Medicin*, 1905.
3. Il est difficile de se prononcer en connaissance de cause sur ces derniers cas, qui restent exceptionnels et semblent confinés surtout à la pathologie italienne. On peut cependant concevoir, théoriquement, qu'ils puissent exister.

de la circulation dans la veine splénique est dirigé en effet vers le foie, et, suivant l'expression de M. Chauffard, tout ce qui sort de la rate va au foie : on sait d'ailleurs que le fer qui provient de la destruction intra-splénique des hématies va au foie renforcer ses réserves martiales (Dastre et Floresco, Castaigne) et se transformer en pigments biliaires; les macrophages porteurs des déchets d'hématies ont même pu être décelés au microscope dans le sang de la veine splénique et des rameaux-porte intra-hépatiques.

Ces données sont applicables à la pathologie : on peut voir se développer dans le foie des noyaux sarcomateux secondaires à un sarcome primitif de la rate, des nodules tuberculeux consécutifs à une tuberculose splénique antérieure [1]. Expérimentalement, MM. Chauffard et Castaigne [2] ont vu que, si on injecte en plein parenchyme splénique de l'eau contenant en suspension des grains de carmin, ou une émulsion de bacilles de Koch, on peut, dans la suite, retrouver poussières inertes ou éléments microbiens dans le foie, à l'intérieur des capillaires porte, en bordure du lobule.

L'hypothèse de l'antériorité des lésions spléniques étant donc admise en principe, il reste à se demander quel est le facteur pathogénique qui agit sur la rate. L'infection est encore ici la théorie la plus séduisante; c'est elle d'ailleurs qu'invoque Banti : infection chronique de la rate, consécutive à une septicémie passagère qui a pu passer inaperçue. Les recherches bactériologiques sont pourtant jusqu'ici restées négatives [3], peut-être parce que l'examen a été fait trop tard, mais peut-être aussi parce qu'il ne s'agit pas d'un microbe à proprement parler. La limitation de la maladie de Banti à la région méditerranéenne permet déjà de penser à une infection spéciale; on peut, avec Sternberg, Basset,

1. Les hépatites, les cirrhoses paludéennes sont cliniquemenf secondaires à la splénomégalie, mais on peut invoquer ici, comme voie d'infection du foie, non seulement la veine porte, mais aussi la circulation générale.

2. *Archives de médecine expérimentale*, mai 1901.

3. Dans un cas récent de maladie de Banti (?) observé à Manille, Woolley a trouvé dans la rate, avant et après la mort, un petit microbe en forme de bâtonnet ou en diplocoque prenant le Gram (*Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1906, p. 724).

Smith, supposer que le parasite du Kala-azar ou des parasites analogues sont susceptibles d'être la cause de cette forme clinique.

Mais cette interprétation ne peut être donnée que sous toutes réserves, l'existence même d'une maladie spéciale, autonome, méritant le nom de maladie de Banti, n'étant pas encore prouvée, et la majeure partie des cas publiés sous ce titre rentrant en somme dans le groupe connu des splénomégalies consécutives à une maladie du foie.

Il nous reste à étudier deux syndromes dont l'étude est plus récente, pour lesquels l'examen du sang a été pratiqué avec les techniques modernes; et ce sont précisément les caractères du sang qui leur donnent une physionomie spéciale et les sépare cliniquement des autres splénomégalies: c'est la splénomégalie avec anémie et myélémie, isolée par Clerc et Weil; c'est la splénomégalie avec cyanose chronique et polyglobulie, décrite par Osler et M. Vaquez.

La *splénomégalie avec anémie et myélémie* a été décrite par Clerc et Weil[1] à propos de deux cas personnels auxquels ils ont ajouté quelques autres décrits en général sous le nom d'anémie splénique; MM. Vaquez et Aubertin ont repris depuis cette étude et ont proposé le nom d'anémie splénique myéloïde.

Il s'agit, en effet, de cas ayant de grandes analogies cliniques avec la splénomégalie primitive, mais l'examen du sang a permis de leur assigner des caractères hématologiques tout à fait spéciaux : ce qui est typique ici, c'est l'abondance relative des hématies nucléées (2-7 p. 100 leucocytes en moyenne, mais quelquefois beaucoup plus, jusqu'à 7 p. 100) : les normoblastes, dont quelques-uns en caryokinèse sont les plus nombreux, il s'y ajoute quelques mégaloblastes. Parallèlement existe une légère myélocytose, toujours atténuée. La leucocytose totale est variable, elle n'atteint jamais de très hauts chiffres (le maximum était

1. *Semaine médicale*, 2 novembre 1902; *Archives générales de Médecine*, 4 novembre 1902.

de 38000) ; il peut même y avoir leucopénie (2500). Enfin la diminution du nombre des globules rouges est constante et toujours très marquée (quelquefois au-dessous de 1 million).

La maladie évolue rapidement : la rate peut descendre jusqu'à la crête iliaque, le foie s'hypertrophie légèrement; les ganglions par contre restent normaux. L'anémie s'accuse de plus en plus, des hémorragies variées apparaissent et la mort survient dans la cachexie, en 3 ou 4 mois.

A première vue, cette affection diffère de la leucémie myélogène, qui comporte une leucocytose beaucoup plus considérable, un chiffre plus élevé de myélocytes, une destruction moindre des hématies. Elle diffère aussi de l'anémie pernicieuse, dont la rate n'est guère hypertrophiée et dont le sang renferme moins d'hématies nucléées et de myélocytes. Elle ressemble par contre à l'anémie infantile pseudo-leucémique : toutes deux ont pour trait commun l'abondance des globules rouges à noyau dans le sang circulant, et celle-ci s'explique dans les deux cas par une prolifération surtout normoblastique de la moelle osseuse et de la rate; aussi Von Jaksh[1] réunit-il ces deux maladies dans la même description.

Elles diffèrent cependant l'une de l'autre par un point essentiel : la gravité; le syndrome de l'adulte conduit presque fatalement à la mort, tandis qu'on n'est plus à compter les cas de guérison chez l'enfant. D'ailleurs, la réaction normoblastique ne saurait avoir la même signification dans le bas-âge où la moelle encore très active réagit à la moindre influence, et chez l'adulte, où il faut une excitation intense, une véritable irritation des organes hématopoiétiques pour provoquer un tel essor d'hématies nucléées : des observations de Dominici et de Gouraud[2], de Epstein, de Leyden, montrent que des noyaux néoplasiques secondaires fixés sur la moelle osseuse peuvent irriter les parties voisines et faire apparaître un tel tableau hématologique. Peut-on, dans le syndrome que nous étudions, trouver une irritation analogue de la moelle et de la rate, expliquant à

1. *Bull. de la Société de biologie*, 14 mai 1904.

2. *Traité d'histologie pathologique*, Cornil et Ranvier. Article de Dominici sur la moelle osseuse.

la fois la splénomégalie et la réaction normoblastique du sang?

Nous sommes assez mal renseignés sur ce point : les autopsies ne sont pas nombreuses, et, pour la plupart, fort incomplètes. Il en est une, cependant, particulièrement intéressante, due à Clerc et Weil; l'examen histologique en a été fait par Dominici qui a trouvé, dans l'ovaire, le foie et tous les organes hématopoiétiques, « une transformation néoplasique à type de tumeur maligne, qui procède du tissu lympho-conjonctif, mais qu'on ne peut classer d'une façon rigoureusement précise ». Türck, dans un cas, parle de sarcomatose. Enfin, Von Jaksh a trouvé une fois des tumeurs périostées multiples qui seraient, pour cet auteur, à l'origine de cette affection. Il faut donc, en présence de tels cas, faire un examen soigneux des organes hématopoiétiques pour voir si on ne peut y déceler les traces d'un processus néoplasique expliquant d'une part la réaction anormale du sang, d'autre part la gravité de l'affection.

Il n'est pas impossible, d'ailleurs, que, parfois, il ne s'agisse d'un autre facteur d'anémie et d'irritation médullaire; mais, dans tous les cas publiés jusqu'ici, toute autre cause appréciable nous échappe complètement.

La *splénomégalie avec cyanose chronique et polyglobulie* a d'abord été signalée dans des observations isolées de tuberculose splénique (Rendu et Widal; Moutard-Martin et Lefas), et n'a été élevée au rang de syndrome, d'entité morbide, que par Osler, en 1903. M. Vaquez[1], qui en avait signalé un cas dès 1892, a, depuis, précisé quelques-uns de ces caractères; aussi peut-on dès maintenant donner à cette affection le nom de syndrome de Vaquez-Osler[2].

1. Vaquez et Laubry, *Soc. médic. des hôpitaux*, 22 juillet 1904.

2. On trouvera dans le mémoire de MM. Vaquez et Laubry les cas publiés jusqu'en 1904; nous indiquons seulement ici les travaux qui ont paru depuis sur la question :

Begg et Bullmore, *Edinb. medic. journ.*, mai 1905; — Reckzeh, *Zeitschrift f. klin. Medic.*, 1905; — Weitraud, *ibid.*; — Weber, *Lancet*, 1905; — Blumenthal, *J. médical de Bruxelles*, 1905; — Hutchinson et Miller, *Lancet*, 17 mars

Le phénomène qui attire le premier l'attention est une *cyanose* particulièrement marquée au niveau de la face et des extrémités, parfois généralisée. La peau est plutôt rouge pourpre que violacée ; on voit souvent une ectasie des plus fines ramifications vasculaires, parfois même des dilatations veineuses plus considérables. Elle peut s'accompagner de suffusion au niveau de la conjonctive, de cyanose de la bouche et du pharynx. On note, enfin, une pigmentation marquée de la peau, et une déformation très nette des doigts et des orteils en baguettes de tambour.

Cette pléthore cause au malade des symptômes subjectifs pénibles, tels que maux de tête, vertiges, torpeur, nausées, vomissements.

Malgré l'importance capitale de la cyanose, elle peut, dans certains cas, être remplacée par une teinte seulement rouge, ou même être nulle (Parkes Weber, Osler, Vaquez); l'affection risque alors de passer inaperçue, car elle se réduit aux deux symptômes suivants :

Une *splénomégalie* modérée, ne dépassant que d'un ou deux travers de doigt le rebord des fausses côtes; parfois, cependant, la rate descend jusqu'à l'ombilic, ou même à la crête iliaque.

La *polyglobulie* qui est considérable, puisque le nombre des hématies oscille entre 8 à 10 millions par millimètre cube, et peut atteindre 12 millions. Le diamètre moyen des globules rouges n'est pas augmenté, fait important signalé par M. Vaquez, et qu'on peut opposer à l'augmentation de volume des hématies caractéristique des affections congénitales du cœur. L'hémoglobine totale a augmenté de moitié, elle peut même doubler. Le poids spécifique du sang est élevé, et oscille entre 1 050 et 1 080. Quant aux leucocytes, leur nombre est très variable (de 4 000 à 30 000, chiffres extrêmes); la formule leucocytaire est sensiblement normale; pourtant, les polynucléaires neutrophiles sont plutôt nombreux (79 à 82 p. 100); les éosinophiles varient entre 4 et

1906; — Lourmel, *Deut. Arch. f. klin. Medic.*, 1906; — Bence, *Deut. medic. Wochensch.*, 1906.

Ce qui porte à un minimum de trente le nombre des observations publiées de cette affection, qui ne paraît donc pas rare.

5 p. 100; enfin, Vaquez et Senator ont signalé la possibilité d'une très légère myélocytose.

L'évolution est lente, et sujette à des rémissions. Pourtant, le malade s'affaiblit, et il finit par mourir après plusieurs années, dans la cachexie, à moins qu'il ne soit emporté rapidement par une grosse hémorragie au niveau des muqueuses.

Les autopsies ne sont pas encore nombreuses; elles ont permis, cependant, de montrer l'absence de toute malformation du cœur et de toute lésion pulmonaire. On a trouvé deux fois une tuberculose primitive de la rate, une fois une thrombose de la veine porte (Lourmel); dans des cas récents, on a seulement constaté une prolifération normoblastique, très abondante dans la moelle osseuse, légère dans la rate.

Il est incontestable qu'il ne s'agit pas ici d'une polyglobulie relative par concentration sanguine : le sérum a un point cryoscopique normal ou même un peu abaissé; Senator a vu l'augmentation des échanges gazeux d'O, et de CO^2, comme dans les polyglobulies vraies. D'ailleurs, l'aspect de la moelle et même de la rate, dans les rares autopsies pratiquées, montre suffisamment qu'il y a prolifération réelle des cellules de la série rouge.

Partant de cette constatation, Türck, Parkes Weber, MM. Ménétrier et Aubertin[1] rapprochent l'affection de la leucémie myélogène : dans celle-ci, ce sont les leucocytes granuleux qui prolifèrent; dans le syndrome de Vaquez-Osler, ce sont les hématies; mais, dans les deux cas, ce sont les éléments de la série myéloïde; aussi, à côté de la myélomatose leucocytaire avec leucémie, pourrait-on décrire une *myélomatose hémoglobique*, avec passage des hématies adultes néoformées dans le sang, avec *érythrémie*. Cette conception est très séduisante, si l'on se place exclusivement sur le terrain anatomique, et si l'on veut prendre les seules réactions du sang et des organes hématopoiétiques comme base d'une classification des splénomégalies. Mais on laisse

1. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1906.

ainsi dans l'ombre la pathogénie de cette affection, qui, s obscure soit-elle, peut, néanmoins, être entrevue dès aujourd'hui.

Comparons en effet avec ce qui se passe dans la polyglobulie vraie des altitudes, ou celle qui accompagne les affections congénitales du cœur. Dans ce cas, les hématies se chargent plus difficilement d'oxygène, et, par un phénomène compensateur, la moelle réagit par une surproduction de globules rouges. La polyglobulie est un phénomène de défense de l'organisme, un phénomène secondaire à une oxygénation insuffisante du sang.

La polyglobulie du syndrome de Vaquez-Osler ne seraitelle pas l'expression d'un phénomène compensateur, réactionnel, analogue?

Expérimentalement, nous savons que si l'on emploie à des doses convenables certaines substances hémolytiques, telles que la toluylenediamine, le pyrogallol, la glycérine (Mazzoni, Tallquist, Syllaba[1]), les sérums hémolytiques (Cantacuzène[2]), on peut, après des phases courtes d'anémie, provoquer une polyglobulie qui peut être considérable (jusqu'à 37 p. 100 du chiffre primitif des hématies); contre la destruction de quelques globules rouges, l'organisme a réagi par une surproduction d'éléments semblables, et l'on peut saisir le mécanisme de cette réaction à l'examen de la moelle qui est redevenue rouge, de la rate qui s'est hypertrophiée et présente une prolifération normoblastique.

Nous avons pu, dans un cas clinique observé avec MM. Guinon et Rist[3], observer la même filiation des phénomènes : chez une petite fille atteinte d'une forme fruste d'ictère chronique splénomégalique, chaque poussée d'ictère, de passage dans le sang de sels biliaires hémolytiques, par conséquent était suivie d'une phase passagère de polyglobulie réactionnelle, accompagnée de signes légers de cyanose périphérique.

Dans les cas bien caractérisés du syndrome de Vaquez-

1. *Archives générales de médecine*, 20 septembre 1904.
2. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1900.
3. *Bull. de la Société médic. des hôpit.*, 8 juillet 1904.

Osler, on peut donc admettre l'influence permanente d'une cause hémolytique, assez peu intense pour permettre à l'organisme de réagir par une polyglobulie permanente[1]. La cause est quelquefois évidente (tuberculose dans les observations de Rendu et Widal, Moutard-Martin et Lefas). Elle reste quelquefois difficile à déceler. Il semble logique néanmoins de conclure avec M. Vaquez : « Il ne paraît pas douteux que la cause de cette prolifération soit de nature infectieuse ou toxique. »

Ainsi, le champ des syndromes spléniques se rétrécit de jour en jour, et on entrevoit le moment où la classification des maladies de la rate n'aura plus pour bases que l'étiologie et la pathogénie.

L'examen du sang reste, certes, de première importance; il permet de juger, pendant la vie, de la forme et de l'intensité de la réaction, ou de la lésion des organes hématopoiétiques; à ce titre, il donne des indications précieuses pour le pronostic. Mais il ne doit pas faire perdre de vue la recherche de la cause, qui, pour si difficile qu'elle soit, peut cependant être faite souvent avec succès, si l'on a présentes à l'esprit les principales causes de maladies de la rate et si l'on essaie de les dépister par tous les moyens que la clinique et le laboratoire mettent à notre disposition. C'est en effet l'étiologie qui commande la thérapeutique; il est banal d'insister sur le rôle du mercure dans la splénomégalie syphilitique, de l'arsenic et de la quinine contre la splénomégalie paludéenne; il est aussi important, mais de notion moins courante, de savoir que, si la splénectomie peut guérir des malades atteints de kystes de la rate, de maladie de Banti authentique, elle donne des résultats désastreux pour les rates leucémiques, lymphadéniques, biliaires, ou d'origine hémolytique, et, d'une façon générale, dans tous les cas où la réaction splénique est de nature compensatrice, et où la splénomégalie apparaît comme une des sauvegardes de l'organisme.

1. La grosse rate s'explique tant à cause de sa réaction normoblastique, que par le processus chronique de macrophagie nécessité par la destruction continue d'un petit nombre de globules rouges.

RECUEIL DE FAITS

UN NOUVEAU CAS DE MYXOSARCOME DU MÉSENTÈRE

PAR

M. M. MARULLAZ

Assistant à l'Institut pathologique de Lausanne.

Les tumeurs solides du mésentère sont rares. Bégouin[1], qui en a fait une étude très soignée au point de vue chirurgical, n'en a pu réunir que 33 cas publiés avant son travail auquel nous renvoyons le lecteur. Ces néoplasmes atteignent souvent un volume énorme, témoin les cas de Latouche[2] qui décrivit un lipome pesant $6^{kg},5$, de Borst[3] et le nôtre. Outre ces derniers nous connaissons encore le cas de Vallas[4] et celui de Fränkel et Kaufmann[5]. Étant donné la rareté de ces tumeurs, qui peuvent affecter des types anatomiques fort divers : myxome, sarcome, lipome, myxosarcome, etc., nous voulons donner ici la description d'un nouveau cas observé à l'hôpital cantonal à Lausanne.

Avant de commencer nous tenons à exprimer notre reconnaissance à notre maître, M. le professeur Stilling, des bons conseils qu'il nous a donnés et à M. le professeur C. Roux qui a bien voulu nous communiquer l'histoire du malade.

Histoire du malade. — C... Ch., 65 ans et demi, a toujours joui d'une robuste santé. Blessé à Gravelotte d'un éclat d'obus dans le creux poplité et sur le tibia droits. Guérison parfaite. A vécu longtemps au Mexique et en Afrique où il n'a jamais souffert de maladie tropicale. Buvait passablement, et s'est bien porté jusqu'en 1905. Au début de cette année il a de fréquentes nausées et vomit quelquefois le soir. Traité d'abord pour embarras gastrique puis pour splénomégalie, le patient n'obtient pas d'amélioration. Il remarque que son abdomen

1. Bégouin, *Rev. de Chir.*, 1898. N°s III, VII.
2. Latouche, *Rev. de Chir.*, 1900. N° XII.
3. Borst, *Die Lehre von den Geschwülsten*, 1902, p. 128.
4. Vallas, *Rev. de Chir.*, 1903. N° XII.
5. Kaufmann, *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, 1904, p. 495.

augmente progressivement de volume. La tuméfaction a débuté nettement dans l'hypochondre et le flanc gauche, et s'est étendue peu à peu aux autres régions. Il n'y a jamais eu d'ictère. L'appétit est resté bon, mais la digestion était difficile, accompagnée de fréquents borborygmes. Selles régulières. En diminuant l'abondance du repas du soir le malade n'a plus de vomissements, mais seulement des renvois. Il tousse habituellement et souffre de dyspnée. Il n'a jamais ressenti de vraies douleurs abdominales. A deux reprises pendant les six derniers mois il a vu du sang rouge dans ses selles. Pas d'hématémèses. L'urine variait en quantité et renfermait des traces d'albumine.

Status. — Homme en état de nutrition satisfaisante. Facies coloré. Artériosclérose. Cœur normal. Bronchite sèche, léger emphysème. Quelques dilatations variqueuses aux jambes.

L'abdomen proémine sphériquement en son milieu, mesure 108 centimètres de circonférence au-dessous de l'ombilic, il est mat en général sauf dans une zone étroite le long du rebord costal gauche, l'épigastre et l'hypochondre droit où l'on trouve de la submatité. Pas d'œdème de la peau. Le déplacement du malade ne révèle pas d'ascite libre.

A la palpation on trouve une tumeur ronde un peu aplatie d'avant en arrière, largement implantée par sa partie postérieure, à peine mobile, occupant tout le ventre sauf la région ombilicale et le flanc droit; à gauche elle ne remplit que la partie antérieure du flanc, en bas on peut la séparer du bassin en passant les doigts dessous et à droite elle s'avance jusqu'à la ligne mamillaire. Le volume serait celui d'un utérus au neuvième mois. Les bords de la tumeur sont nets, un peu irréguliers, bosselés. Sa consistance est ferme en général, pseudo-fluctuante en certains endroits, élastique en d'autres. La palpation est indolore. Pas de symptômes d'occlusion intestinale. On ne peut pas sentir les reins.

L'examen du sang ne révèle aucune anomalie.

Opération par M. le professeur Roux, le 20 décembre 1905, narcose au mélange de Billroth, syncope de courte durée. Incision de laparotomie allant de l'épigastre à la symphyse pubienne. On trouve une grande tumeur remplissant l'abdomen, de coloration brun jaunâtre, renfermant une multitude de petits kystes lui donnant l'aspect d'une môle hydatique. Toute cette masse provient de la région de la queue du pancréas, soulève en avant l'estomac, se trouve traversée en avant par le côlon transverse auquel elle adhère fortement, laisse libre les côlons ascendant et descendant et l'intestin grêle. L'épiploon recouvre la tumeur; le mésentère et le jejuno-ileon sont cachés sous elle. On détache les adhérences avec le voisinage, résèque la partie envahie du côlon transverse et une partie de la grande courbure de l'estomac infiltrée par le néoplasme auquel elle est soudée. Le pédicule de la tumeur est sectionné. Sutures, tampons. Pansement. Transfusion de 600 centimètres cubes de sérum physiologique. Réveil tranquille; douze heures

plus tard le malade se plaint de violentes douleurs, forte dyspnée, Exitus trente-six heures après l'opération.

La tumeur extirpée a une forme assez régulièrement ovalaire. Elle pèse 6kg,250 : mesure à l'état frais 42 centimètres de longueur sur 35 centimètres de largeur; son épaisseur moyenne est de 9 centimètres. La surface est de couleur rosée, irrégulière, présente de nombreuses petites formations lobulaires, à paroi transparente, ressemblant à des kystes, dont le volume varie de celui d'une tête d'épingle à celui d'une cerise, autour desquels la consistance est ferme, laissant échapper à la coupe un liquide jaunâtre, visqueux. Dans la partie supérieure de la face antérieure, on remarque une gouttière, où passait le côlon transverse, dont le fond est tapissé par une mince membrane lisse, transparente et brillante. Enfin, à la partie inférieure de la face antérieure, on trouve encore quelques restes du grand épiploon qui adhérait à la tumeur. Sur la coupe, après durcissement à l'alcool, on voit qu'elle se compose d'une multitude de petits foyers de tissu jaunâtre, renfermant chacun, en son milieu, un vaisseau sanguin, réunis les uns aux autres par quelques traînées de tissu conjonctif provenant de la capsule et par une substance grise, opalescente, gélatineuse, qui, de son côté, forme la partie essentielle des lobules de la surface où l'on ne retrouve plus de vaisseau sanguin.

Autopsie : Sur la demande des parents, nous ne pûmes pratiquer que l'ouverture de la cavité abdominale.

Les sutures cutanées sont en bon état, sauf en un point, près de l'ombilic, où il y a un foyer de nécrose de la grosseur d'un pois. Pas de liquide dans la cavité. Les masses intestinales sont fortement ballonnées. Leur surface est dépolie, rougeâtre, et recouverte, ci et là, d'un mince exsudat fibrineux. Les sutures de l'intestin ne présentent pas d'anomalies.

Rate, foie et vésicule biliaire normaux. Dans les reins, on constate une légère adhérence de la capsule fibreuse et de l'atrophie de la substance corticale.

En relevant l'estomac on découvre une *poche* dont la paroi antérieure descend de la petite courbure à 10cm,5 plus bas; arrivée sur le pancréas elle se réfléchit en arrière et en haut en s'accolant à la paroi postérieure de l'abdomen. Le *péritoine*, en se réfléchissant de la petite courbure, tapisse la *face externe* de la paroi antérieure et de la moitié inférieure de la paroi postérieure. A 3cm,5 au-dessous de la grande courbure de l'estomac, on trouve la dernière portion du duodénum. La partie la plus inférieure de la poche fait, au-devant et au-dessous du pancréas, une saillie de la grosseur d'une mandarine.

Le *pancréas* est recourbé en équerre, sa tête est en rapports normaux avec la portion descendante du duodénum; son corps allongé se dirige à gauche, perpendiculairement à l'axe de la portion duodénale, s'amincit peu à peu, et adhère par sa queue à la partie inférieure de

la poche, derrière laquelle il disparaît. Il ne présente pas d'altération néoplasique, mais on remarque son opacité, sa coloration grise et la présence de foyers de ramollissement dus à un début de nécrose. La muqueuse stomacale est un peu mamelonnée et adhère à la poche dans la région de la petite courbure. La suture de résection partielle est en bon état.

La *face interne* de la poche est loin de présenter le même aspect que la face externe. En un seul endroit, au milieu de la paroi antérieure, elle est formée par le péritoine seul sur une étendue de 12^{cm^2} environ. Partout ailleurs elle est revêtue de masses charnues, analogues à du sang coagulé en voie d'organisation et laissant apercevoir, ci et là, de petites vésicules semblables à celles qu'on trouve à la surface de la tumeur.

Par rapport à la poche, la rate se trouvait placée à gauche en haut; le rein gauche, à gauche en arrière; le pancréas, en bas et un peu en arrière; le duodénum (dernière portion), en plein dans l'épaisseur de la paroi antérieure; et l'estomac la recouvrait en avant et en haut.

Comme on le voit dans la description qui précède, la poche qui renfermait la tumeur correspond à la racine du mésentère au sein de laquelle elle s'est développée, en refoulant en avant l'estomac, le duodénum, le côlon transverse et le grand épiploon, tandis que l'intestin grêle restait au-dessous, et laissant indemnes les autres viscères abdominaux.

Examen microscopique. — Sur les coupes colorées à l'hémalun et à la liqueur de Van Gieson, l'aspect de la tumeur, à un faible grossissement, rappelle celui d'une glande telle que le foie, dont les lobules seraient formés d'un tissu riche en cellules, disposé à la périphérie d'un vaisseau, et réunis entre eux par une substance interlobulaire, très claire, contenant peu d'éléments cellulaires. En examinant un de ces lobules du centre à la périphérie, on voit que la tunique interne du vaisseau est intacte, ainsi que la tunique moyenne ; par contre, l'adventice est extraordinairement épaissie ; c'est elle qui donne à la tumeur son aspect spécial. Elle se compose d'une masse de petites cellules fusiformes, à noyau allongé, plus ou moins fortement coloré, en général homogène, quelquefois granuleux ou finement réticulé, et avec un nucléole. Le protoplasma est clair, se colore très peu et n'a pas de limites nettes. Dans toute cette masse cellulaire on retrouve, ci et là, des débris de tissu conjonctif adulte. Enfin autour de quelques lobules on reconnaît une mince zone de tissu connectif.

La substance interlobulaire peut revêtir des aspects très différents: en certains endroits amorphe, elle ne contient que de rares noyaux appartenant à des cellules dont on ne distingue pas le contour, ou des foyers hémorragiques ; ailleurs elle est finement réticulée et se colore assez bien par la fuchsine. Sur les coupes colorées par le mucicarmin et l'hémalun, les espaces interlobulaires se présentent bien différem-

ment. On voit qu'ils sont remplis par une substance d'un rose intense, finement granuleuse ou réticulée, ou encore disposée par traînées entre les éléments cellulaires, et dans laquelle on trouve de nombreuses petites vacuoles rondes contenant parfois un noyau.

Les éléments cellulaires ont des contours très variables; quelques-uns sont ronds ou un peu irréguliers, munis d'un noyau homogène de forme correspondante; mais la plupart sont pourvus d'un ou plusieurs longs prolongements, parfois disposés en étoile, plus fortement colorés que la substance intercellulaire dans laquelle ils se perdent, souvent en se ramifiant; le corps cellulaire de ce dernier type d'éléments affecte des formes polyédriques et renferme un noyau de contour fort variable.

La limite entre les lobules et la substance interlobulaire n'est pas nette. Au contraire, la coupe montre en maints endroits que la substance interlobulaire colorée par le mucicarmin se continue dans les couches les plus périphériques des lobules où elle se dispose sous forme de traînées entre les cellules. Dans cette zone intermédiaire on peut déjà trouver quelques rares cellules étoilées ou à prolongements comme celle que nous venons de décrire.

Les vésicules de la surface sont formées de substance muqueuse contenant très peu de cellules myxomateuses ou sarcomateuses, quelques débris de tissu connectif provenant vraisemblablement de vaisseaux sanguins et des résidus hémorragiques.

Ajoutons encore que la partie de la coupe correspondant à la surface de la tumeur montre que le néoplasme est entouré d'une mince capsule de tissu conjonctif bien vascularisé, renfermant quelques amas de tissu adipeux et de petits foyers d'infiltration leucocytaire. Cette capsule adhère au néoplasme par de fins prolongements partant de sa face interne.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Traité du paludisme, par A. LAVERAN, membre de l'Institut et de l'Académie de médecine, 2e édition, 1 vol. gr. in-8 de VII-622 pages avec 58 fig. dans le texte et 1 planche hors texte en couleurs. Paris, 1907, Masson et Cie, éditeurs.

Le paludisme est aujourd'hui l'une des maladies les mieux connues. Ses causes, sa propagation, les moyens de le traiter et de le prévenir sont passés au rang des notions classiques de pathologie. Nul n'était plus compétent pour exposer l'histoire complète de cette maladie que l'auteur de la découverte de son parasite à qui l'on doit, en outre, une série d'importantes recherches sur son anatomie pathologique, sa propagation par les moustiques et sa prophylaxie.

A l'époque où parut la 1re édition de cet ouvrage, le rôle des moustiques n'était encore qu'une hypothèse. Aussi les acquisitions nouvelles de la science sur ce point essentiel de l'étiologie et les conséquences pratiques si importantes qui en résultent ont-elles nécessité un remaniement complet de tout l'ouvrage.

L'auteur expose successivement l'historique du paludisme, sa géographie médicale, son étiologie, son parasite et ses agents de propagation, les formes cliniques de la maladie et son association à diverses autres affections, ses lésions et sa pathogénie, son diagnostic et son pronostic, son traitement et sa prophylaxie.

Tout cet exposé est fait avec beaucoup de détails précis, mais néanmoins d'une façon très claire et sans rien sacrifier de la sobriété et de la simplicité qui conviennent aux ouvrages de vraie science.

C. A.

Les ions et les médications ioniques, par S. LEDUC, professeur à l'École de médecine de Nantes, 1 broch. grand in-8 de 40 pages de l'Œuvre médico-chirurgical. Paris, 1907, Masson et Cie, éditeurs.

Dans cette monographie, le professeur S. Leduc expose avec beaucoup de clarté les notions essentielles que le médecin doit posséder sur

une série de questions nouvelles de chimie physique appliquée à la physiologie et à la pathologie : pression osmotique, dissociation des solutions, électrolytes, ions. Il insiste particulièrement sur le rôle des ions dans les actions toxiques, antiseptiques et médicamenteuses des substances électrolytiques, notamment au sujet du traitement mercuriel.

Une partie importante de l'ouvrage est consacrée à la technique et aux résultats de la méthode thérapeutique dont M. Leduc est l'auteur et qui consiste dans la pénétration de substances médicamenteuses par transport électrique. On y trouve indiquées les règles à suivre pour pratiquer la sclérolyse électrique des adhérences pleurales, l'hémostase et l'antisepsie par électrolyse, la cure des névralgies et des manifestations rhumatismales par l'introduction de l'ion salicylique, la provocation du sommeil électrique et le traitement électrolytique des affections médullaires et de la neurasthénie.

Il s'agit, en somme, de questions qui sont toutes d'actualité et d'un grand intérêt non seulement théorique, mais encore pratique.

C. A.

Traité des torticolis spasmodiques, par René CRUCHET. Préface de M. le professeur A. PITRES. 1 vol. in-8 de 836 p. avec 120 fig. dans le texte. Paris, 1907, Masson et Cie, éditeurs.

Cette volumineuse monographie renferme tous les documents et la plupart des observations connues qui se rapportent à l'une des questions les plus obscures de la pathologie nerveuse.

Sous le nom de torticolis spasmodiques, on a décrit, en effet, des cas fort différents les uns des autres. Suivant la conception de M. Cruchet, il s'agit là d'un syndrome dont les causes, la pathogénie et les apparences cliniques sont variées.

Après un historique fort bien documenté, l'auteur étudie successivement les torticolis spasmodiques *névralgiques*, les torticolis *professionnels*, les torticolis *paralytiques*, les torticolis spasmodiques *essentiels*, les torticolis spasmodiques *symptomatiques*, les *rythmies essentielles*, les *tics* du cou, les *torticolis d'habitude* et le *torticolis mental*. Toutes ces descriptions, appuyées sur de très nombreuses observations tant personnelles que puisées dans la littérature et reproduites *in extenso*, sont illustrées de photographies et dessins qui ajoutent beaucoup à la clarté de l'exposition des faits.

Ce livre facilitera grandement aux cliniciens le diagnostic symptomatique et étiologique de ces affections et épargnera bien des recherches compliquées à ceux qui voudront se livrer à leur étude pathologique.

C. A.

Le Béribéri, par E. Jeanselme, 1 vol. petit in-8° de l'*Encyclopédie des Aide-Mémoire*, Paris, 1907, Masson et Cie éditeurs.

Cette monographie, la première qui ait été consacrée en France au béribéri, étudie une maladie endémo-épidémique qui fait de grands ravages en Extrême-Orient, principalement parmi la population indigène. L'auteur a utilisé pour ce travail non seulement les données acquises par les nombreux auteurs hollandais, allemands et japonais qui ont étudié cette affection, mais aussi les nombreux documents personnels qu'il a pu recueillir au cours d'une mission en Indo-Chine et à Java.

Il expose les manifestations viscérales et nerveuses de la maladie, sa pathogénie encore discutée. Il montre l'importance du diagnostic, souvent malaisé, à cause de la diversité des aspects cliniques. En même temps il insiste sur l'utilité de ce diagnostic, car il s'agit d'une maladie évitable. Les mesures de désinfection, la bonne hygiène, surtout en ce qui concerne le logement, l'alimentation, le travail manuel, sont les moyens efficaces pour combattre cette maladie.

C. A.

Les glandules parathyroïdes (Le ghiandole paratiroidee), par A. Pepere. 1 vol. in-4° de 126 p., avec 5 planches hors texte. Turin, 1906.

L'importance des parathyroïdes a été mise en évidence depuis peu de temps, grâce à une série de travaux qui se sont rapidement multipliés dans l'espace de quelques années.

L'ouvrage considérable que M. Pepere a consacré à leur étude renferme l'exposé complet de nos connaissances sur ces petits organes, ainsi qu'un très grand nombre de recherches personnelles sur l'anatomie, l'embryologie, la physiologie, et surtout la pathologie de ces glandes.

Dans une première partie, se trouve un historique de la question, en ce qui concerne la physiologie, l'anatomie, et les tentatives faites pour esquisser les principaux traits de l'insuffisance parathyroïdienne de l'homme.

Une seconde partie contient les expériences de l'auteur sur l'ablation partielle ou complète de l'appareil thyro-parathyroïdien, les données physiologiques qui résultent de certains faits de pathologie infectieuse ou toxique, les tentatives de transplantation des glandules, les effets de la grossesse, qui facilite le développement de l'insuffisance parathyroïdienne.

Dans une troisième partie, sont exposées les recherches anatomiques et embryologiques de l'auteur sur diverses espèces animales et sur l'homme.

Enfin, la quatrième et dernière partie est consacrée à la pathologie parathyroïdienne, à l'étude des lésions infectieuses et toxiques des glandules, de leurs néoplasies, des symptômes engendrés par ces lésions.

Au nombre de 4 ordinairement chez l'homme, et de 8 par dédoublement, les glandules sont généralement distinctes du corps thyroïde, et peuvent même en être assez éloignées, situées, par exemple, à la bifurcation des bronches. Elles sont formées de cordons pleins de cellules claires (cellules fondamentales), et de quelques cordons creux à lumière très étroite, bordés de cellules cylindriques. En outre, on y trouve, disséminés, des îlots de cellules chromophiles, colorées en rose par l'éosine, et sécrétant de la matière colloïde, qui est reprise par les capillaires sanguins, dans lesquels elle se retrouve. Les cellules cylindriques paraissent sécréter une substance hyaline, qui est versée dans les lymphatiques. L'embryologie semble montrer que toutes ces cellules différentes dérivent d'une même souche.

A l'état pathologique les glandules peuvent être atteintes de dégénérescences (graisseuse, amyloïde, colloïde) et de sclérose, notamment chez les vieillards et les hérédo-syphilitiques. Il peut s'y former des kystes à contenu colloïde, qu'il ne faut pas confondre avec les kystes congénitaux à épithélium vibratile, venant du conduit parathyroïdien. Enfin, des tumeurs peuvent s'y développer, notamment l'adénome avec hyperplasie typique de cellules claires.

Les infections aiguës ne paraissent guère affecter, le plus souvent, les parathyroïdes, contrairement à ce qui s'observe pour beaucoup d'autres glandes. Sous ce rapport, les glandules se rapprochent de la zone médullaire des surrénales. Lorsqu'on rencontre des lésions, il s'agit d'un peu de dégénérescence graisseuse ou colloïde, sans rapport avec la nature et l'intensité de l'infection. Toutefois, dans le tétanos, dont M. Pepere a examiné 9 cas, les altérations sont assez importantes, et consistent en lésions dégénératives, avec diminution notable des cellules chromophiles. Il n'est pas sans intérêt de rapprocher ce fait des convulsions et de la tétanie produites par la parathyroïdectomie. Dans un cas d'érysipèle, l'auteur a constaté une parathyroïdite suppurée microscopique. Dans la tuberculose, on peut trouver des lésions spécifiques. La sclérose est fréquente dans la syphilis tertiaire.

Les intoxications retentissent peu sur les parathyroïdes. Cependant, certaines auto-intoxications, provoquées par l'occlusion intestinale, la ligature du cholédoque, la ligature des uretères, la décapsulation surrénale produisent une hypersécrétion passagère, suivie de diminution d'activité.

Au cours des dyscrasies chroniques (diabète, goutte, obésité, maladie

d'Addison, anémie pernicieuse, etc.), les lésions sont fréquentes. Dans l'obésité, il s'agit d'adipose interstitielle. Dans un cas de diabète infantile, avec polysarcie, les cellules glandulaires étaient dépourvues de graisse. Dans l'inanition résultant du cancer œsophagien, et dans l'inanition expérimentale, les cellules dégénèrent, et ne sécrètent plus de matière colloïde.

Dans l'artério-sclérose, il y a augmentation des cellules chromophiles et de la substance colloïde : peut-être s'agit-il d'altérations produites par la même cause que la sclérose artérielle.

Il ne paraît pas exister de rapports définis entre les lésions thyroïdiennes et parathyroïdiennes. Les glandules peuvent être intactes dans le myxœdème.

L'éclampsie, d'après Vassale, relèverait d'altérations des parathyroïdes. Or, M. Pepere, examinant 8 cas d'éclampsie, a trouvé quatre fois une diminution numérique congénitale des glandules. En fait d'altération, il a constaté trois fois le petit nombre de cellules chromophiles, comme dans le jeune âge, et une fois une surcharge graisseuse de toutes les cellules. Aussi fait-il des réserves sur le rôle des parathyroïdes dans l'éclampsie, d'autant plus que chez 2 éclamptiques ayant des lésions des glandules, il n'y avait pas eu d'éclampsie à l'occasion des grossesses.

La même remarque s'applique, d'ailleurs, à la tétanie et aux convulsions infantiles. Les glandules étaient normales dans un cas de convulsions urémiques dues à la diphtérie, et altérées chez 2 sujets n'ayant pas eu d'accidents convulsifs.

Cet important ouvrage est accompagné d'un index bibliographique de tous les travaux parus sur la question.

C. A.

Le Gérant : Pierre Auger.

19e Année. Mai 1907. N° 3.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

SUR UN CAS D'ÉOSINOPHILIE MÉNINGÉE D'ORIGINE LOCALE SANS ÉOSINOPHILIE SANGUINE

PAR MM.

E. MOSNY
Médecin de l'hôpital Saint-Antoine.

P. HARVIER
Interne des hôpitaux.

(PLANCHE VIII)

Dans des travaux récents anatomiques et expérimentaux, Dominici[1] a démontré l'origine lymphatique possible des polynucléaires à granulations. Le lymphocyte est susceptible, par modifications de son protoplasma et de son noyau, de se transformer, *localement*, en polynucléaire éosinophile. Nous venons d'observer au cours d'une méningo-encéphalite syphilitique une réaction méningée lymphocytaire et éosinophilique, dont l'étude vient confirmer la théorie de cet auteur.

Cette éosinophilie méningée, d'un taux notablement plus élevé que celui observé généralement dans les liquides céphalo-rachidiens des méningites aiguës ou chroniques, existait seule, sans éosinophilie sanguine. Et la morphologie

1. H. DOMINICI : 1. *Soc. de Biologie*. 2. *Arch. de Méd. expérimentale*, 1902. — 1901, p. 889.

des éléments éosinophiles nous a permis de suivre toutes les formes intermédiaires entre le lymphocyte, cellule originelle et le polynucléaire éosinophile.

Voici l'observation clinique de notre malade.

B..., Jacob, âgé de 26 ans, ébéniste, entre à l'hôpital Saint-Antoine, le 26 novembre 1904 : Le malade n'a jamais eu de maladies antérieures, à part une conjonctivite chronique avec blépharite depuis l'âge de 8 ans.

De nationalité russe, il vient en France, il y a 18 mois, et contracte la syphilis en mai 1903 : chancre induré sur la face dorsale du gland, près du prépuce. Depuis le début de l'infection, il a suivi un traitement régulier (pilules de protoiodure de Hg. pendant 15 jours, puis un mois de repos et ainsi de suite durant 5 mois consécutifs). Il n'a jamais eu d'accidents secondaires. Mais, depuis 3 mois, il a abandonné tout traitement.

Le début de l'affection, pour laquelle il entre dans notre service, remonte à 2 mois : crises de céphalalgie périodiques, survenant tous les 15 jours environ, inaptitude au travail, malgré l'énergie et la volonté qui persistent; maladresse des mouvements du membre supérieur droit, augmentant le soir, après les fatigues de la journée; douleurs au creux poplité, surtout accusées à droite et exagérées par la flexion du membre.

Le 25 novembre au matin, après un quart d'heure de travail, le malade constate que son bras droit est devenu subitement paralysé. Dans l'après-midi du même jour, il ne peut, en marchant, soulever la plante du pied. Le lendemain, la paralysie droite progressant, le malade entre à l'hôpital.

Examen. — Il s'agit d'un sujet robuste, apyrétique, dont l'état général est satisfaisant. L'examen des poumons, du cœur, du tube digestif et de ses annexes, de l'appareil urinaire est négatif.

On constate sur la face antérieure de la cuisse droite une syphilide papulo-squameuse et sur la face dorsale du gland une légère pigmentation sans induration, vestige du chancre.

1°) Examen du système nerveux. — *Motilité.* — Il n'y a pas d'hémiplégie à proprement parler, mais plutôt une hémiparésie droite, surtout accusée au membre supérieur. Le membre inférieur droit est peu atteint : le malade marche encore, mais avec peine, en traînant la jambe et en frottant le sol avec la plante du pied.

A la face, le facial inférieur droit est légèrement touché : le sillon naso-génien est moins net qu'à gauche, surtout lorsque le malade rit; la commissure labiale droite est légèrement abaissée; la langue et la luette ne sont pas déviées. Si l'on fait siffler le malade, celui-ci esquisse le mouvement mais n'émet aucun son.

2°) *Réflectivité.* — Les réflexes du membre supérieur sont notablement exagérés à droite, normaux à gauche.

Le réflexe patellaire est également très exagéré du côté droit : il existe du même côté de la trépidation épileptoïde. Le réflexe du gros orteil se fait en extension. Pas de signe de Strümpell.

Les réflexes cutanés sont normaux.

Les réflexes oculaires sont conservés. Pas de signe d'Argyll Robertson; pas d'inégalité pupillaire.

3°) *Sensibilité.* — Il n'existe aucun trouble de la sensibilité tactile, douloureuse ou thermique.

4°) *Troubles intellectuels.* — Le malade souffre depuis le début de sa paralysie d'une céphalalgie dont le maximum siège dans la région temporale gauche. C'est une douleur profonde continue, diurne et nocturne avec paroxysmes.

Le malade raconte en outre que, depuis la veille, il éprouve un certain embarras de la parole. Habituellement il parle très bien le russe et assez couramment le français et l'allemand, mais maintenant, il reconnaît articuler moins nettement les mots dans une langue comme dans l'autre. Sa dysarthrie est en effet manifeste. Enfin, on constate chez lui l'éclosion de crises de rire spasmodique survenant spontanément ou à l'occasion du moindre effort ou d'une excitation légère (ponction lombaire). Le malade affirme n'avoir jamais eu antérieurement de ces accès de rire.

Dès son entrée, un traitement mercuriel intensif est institué (1 cgr. de cyan. de Hg. en injections hypodermiques quotidiennes).

2 déc. — Après une série de 7 injections, les phénomènes parétiques s'atténuent. Le bras droit se soulève plus facilement. Au dynamomètre la force musculaire est de 17 à droite, de 19 à gauche. Les réflexes restent toujours très exagérés.

5-10 déc. — A la suite d'une stomatite légère, le traitement mercuriel est suspendu et remplacé par l'administration de 8 gr. de KI.

10 déc. — Début d'intoxication iodique : suppression du KI. Cependant l'amélioration continue : la marche est plus facile : le malade traîne moins la jambe.

23 déc.-6 janv. — Injection d'huile grise (8 cgr. de Hg,) tous les 8 jours. Le 6 janvier, la force musculaire est revenue à droite (42 au dynamomètre). La marche est à peu près normale.

Les réflexes sont normaux au membre supérieur, mais encore un peu exagérés au membre inférieur.

Le signe de Babinski n'existe plus, mais la trépidation épileptoïde persiste. Le malade part en convalescence à Vincennes. A son retour, il n'accuse plus qu'un peu de fatigue de la jambe droite après une marche prolongée. L'état des réflexes est le même qu'au moment de son départ.

Après cette date, le malade n'a plus été suivi et traité qu'irrégulièrement. Revu le 21 juin 1906, son état local n'était pas modifié.

9 novembre 1906. — Le malade est pris subitement d'amnésie et s'égare dans la rue qu'il habite, incapable de retrouver son domicile. Il entre à nouveau dans le service le 10 novembre. On constate alors une inégalité pupillaire G > D, sans signe d'Argyll Robertson, une diminution de la force musculaire à droite (29 au dynamomètre à droite et 30 à gauche, alors que le malade est droitier); une exagération de tous les réflexes des membres supérieur et inférieur droits. La céphalée est réapparue; mêmes crises de rire spasmodique.

A la suite d'un traitement mercuriel intensif, la céphalée et les crises de rire disparaissent, la force musculaire revient à droite, mais l'état des réflexes n'est pas modifié.

*
* *

Nous avons pratiqué chez ce malade, pendant son séjour dans le service, 4 ponctions lombaires à intervalles éloignés.

1[re] *ponction* (28 novembre 1904). Issue de 10 cc. de liquide céphalo-rachidien, un peu moins clair que normalement, Pression normale. Un peu d'albumine. Culot de centrifugation appréciable.

Examen du culot après fixation par l'alcool-éther. Coloration hématéine-éosine.

Réaction cytologique très abondante. 150 à 200 éléments par champ optique (immersion homogène 1/15 Stiassnie ocul. I) dont :

	P. 100.
Lymphocytes.	70
Mononucléaires..	20
Polynucléaires neutrophiles. . .	10
Pas d'éosinophiles.	

2[e] *ponction* (4 décembre 1904). 10 cc. de liquide céphalo-rachidien légèrement trouble. Pression normale. Un peu d'albumine.

Culot appréciable.

Même fixation et coloration que précédemment.

Réaction cytologique de même abondance.

La proportion des éléments est la suivante :

	P. 100.
Lymphocytes.	61,2
Mononucléaires.	30,9
Polyneutrophiles.	7,6
— éosinophiles.	0,3

Les éosinophiles présentent les caractères des éosinophiles ordinaires : éléments à noyau pâle multilobé (bi ou trilobé), à protoplasma rempli de grosses granulations réfringentes acidophiles.

3e *ponction* (12 novembre 1906, 2e séjour du malade à l'hôpital). Issue de 10 cc. de liquide clair, hypertendu (écoulement en jet, puis en gouttes rapides). Grosse quantité d'albumine (le liquide mis dans un tube à essai présente, après addition d'acide azotique, un disque albumineux très épais, haut de 2 centimètres environ).

Culot de centrifugation abondant.

Examen, après fixation au sublimé iodé, et coloration : éosine-orange, bleu de toluidine.

Réaction très abondante : 200 à 220 éléments par champ optique.

	P. 100.
Lymphocytes.	80
Mononucléaires.	10
Polyneutrophiles.	5
Éosinophiles.	5
Quelques cellules endothéliales.	

4e *ponction* (25 novembre 1906). Liquide clair, de tension normale. Même quantité considérable d'albumine. Culot de centrifugation abondant.

Examen, après fixation au sublimé iodé et coloration : éosine-orange, bleu de toluidine.

Réaction très abondante : 200 éléments par champ optique.

	P. 100.
Lymphocytes.	75
Mononucléaires	12
Polyneutrophiles.	4
Éosinophiles.	9

Les éosinophiles observés au cours de ces deux derniers examens se présentent sous un aspect tout spécial, sur lequel nous voulons insister maintenant. Nous pouvons les ramener à trois types distincts :

1. Le *premier type* est constitué par des *mononucléaires*

à granulations éosinophiles, en proportion assez considérable (30 p. 100 de la totalité des éléments éosinophiles).

Les dimensions des cellules de ce premier type égalent celles d'un mononucléaire moyen. Leur protoplasma est bourré de granulations acidophiles égales entre elles, mais leur noyau présente des caractères bien spéciaux :

a) Ses dimensions égalent rarement celles du noyau d'un lymphocyte; le plus souvent, elles lui sont inférieures.

b) La forme du noyau est rarement arrondie, le plus souvent ovalaire, quelquefois hémisphérique.

Une faible proportion de ces mononucléaires éosinophiles (8 p. 100) renferment un *noyau réellement unique*. Dans la majorité de ces éléments (22 p. 100), on remarque, en faisant varier la vis micrométrique, un début de division nucléaire : le noyau s'étire, se divise par étranglement médian, ou bien présente un bourgeonnement latéral. Dans ce dernier cas, le noyau ressemble assez à une petite gourde à grosse extrémité arrondie, surmontée d'une extrémité plus petite, hémisphérique, ou encore à une cellule bourgeonnante de levure.

c) La coloration du noyau est beaucoup plus foncée que celle du noyau d'un mononucléaire ordinaire. Sa teinte est aussi foncée que celle du noyau d'un lymphocyte.

2. Le *deuxième type* est constitué par des *polynucléaires éosinophiles à noyau bilobé*. Les éléments de cette variété sont les plus nombreux (53 p. 100).

Leur noyau présente encore des caractères particuliers :

a) Ses dimensions n'excèdent jamais celles du noyau d'un lymphocyte.

b) La forme du noyau présente quelques variétés : tantôt les deux noyaux sont incomplètement séparés : ils paraissent, à première vue, nettement distincts, mais, en faisant varier le point du microscope, on aperçoit entre eux un fin filament chromatique qui les réunit; tantôt les deux noyaux sont nettement séparés l'un de l'autre par des granulations éosinophiles, et chacun d'eux occupe parfois l'un des pôles de la cellule.

c) La coloration du noyau est aussi intense que celle du noyau des éléments du premier type. Toutefois, dans un certain nombre de cellules, on remarque, à côté d'un noyau coloré en bleu intense par la toluidine, le second noyau beaucoup plus pâle, dont la teinte se rapproche de celle du noyau des polynucléaires éosinophiles ordinaires.

Il nous paraît difficile d'expliquer cette différence de coloration, à moins d'admettre une inégale répartition du réseau chromatique, après segmentation du noyau : une moitié présentant un réseau serré, donnant une coloration intense; l'autre moitié, contenant un réseau plus lâche, prenant, de ce fait, une teinte beaucoup plus pâle.

3. Le *troisième type* est constitué par des *polynucléaires éosinophiles à noyau trilobé*. — Ces éléments sont les moins nombreux (17 p. 100). — Le noyau présente les mêmes particularités :

a) Les dimensions sont toujours aussi restreintes ;

b) La forme est variable :

Tantôt, à côté de deux noyaux égaux, arrondis ou ovales, réunis entre eux par un fin filament chromatique, on voit le troisième noyau plus petit encore accolé à l'un des précédents ou réuni à lui par un mince filament.

Tantôt deux noyaux égaux sont reliés entre eux et le troisième plus petit est nettement isolé.

Tantôt, les trois noyaux de dimensions égales ou inégales sont complètement indépendants.

c) Mêmes remarques pour la coloration: ou les 3 noyaux sont également teintés d'une façon intense ; ou l'un est plus pâle que les deux autres.



Ces éosinophiles présentent avec les éosinophiles ordinaires des différences appréciables. Les formes mononucléées mises à part (et celles-ci sont en proportion notable, 30 p. 100), les formes polynucléées se distinguent encore des éosinophiles ordinaires: noyau non régulièrement ovoïde, de dimensions plus restreintes, de coloration plus foncée.

L'*origine locale* de ces éléments est incontestable, puisqu'il n'existait pas chez notre malade d'éosinophilie sanguine. Nous avons pratiqué des examens du sang simultanément avec les examens du liquide céphalo-rachidien, et même en dehors d'eux, pour constater si, à un moment donné, l'exode des éosinophiles méningés ne donnerait pas naissance à une éosinophilie sanguine, même légère. Or jamais le taux de l'éosinophilie sanguine n'a dépassé 1 p. 100 et nous n'avons jamais observé la moindre réaction myéloïde : ni globules rouges nucléés, ni myélocytes, ni mastzellen. L'équilibre leucocytaire de notre malade a toujours été normal et invariable. L'origine lymphocytaire de l'éosinophile est confirmée par ce fait que nous avons pu suivre sur nos préparations toutes les phases de la transformation locale du lymphocyte en polynucléaire granuleux éosinophile. Si nous n'avons pu constater le premier stade du cycle évolutif, figuré par Dominici: lymphocyte présentant des granulations sur une portion minime de son protoplasma (probablement parce que nous n'avons pu saisir le début de la réaction), nous avons pu tout au moins suivre toutes les phases de division ou de multiplication du noyau. « Le polynucléaire est ainsi le dernier anneau d'une chaîne, dont le premier anneau est un lymphocyte, dont un des chaînons intermédiaires est le myélocyte à granulations amphophiles[1]. » (Dominici.)

Nous avons tenu à rapporter cet examen cytologique qui est, à notre connaissance, le premier cas signalé d'*éosinophilie méningée locale*. Il est de tout point comparable, moins l'éosinophilie sanguine concomitante ou consécutive, à celui récemment rapporté par Widal et Faure-Beaulieu[2], à propos d'une pleurésie à éosinophiles. L'identité des processus réactionnels au niveau des séreuses pleurale et méningée est assez connue pour nous dispenser d'y insister davantage[3].

1. Dominici, Origine du Poly. ordin. du sang des mammifères. Soc. Biol. 1901. p. 889.
2. Widal et Faure-Beaulieu. Soc. méd. des hôp. 13 juillet 1906.
3. A propos de notre observation, il est une remarque, sur laquelle nous

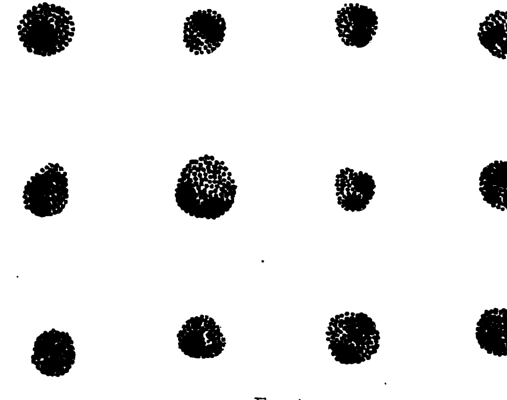


Fig. 1.

Fig. 2

Coquelin del

Masson et Cie éditeurs.

V Roussel lith.

Imp. L. Lafontaine Paris

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. I : Cette figure représente un champ optique (obj. Immersion 1/15 Stiassnie. ocul. I) de la réaction méningée. On remarque l'abondance des lymphocytes et des mononucléaires moyens : à droite et en bas, deux macrophages ; six polynucléaires ordinaires, quatre éléments éosinophiles, dont un pourvu d'un noyau unique (à gauche).

Fig. II : Cette figure représente le cycle évolutif des éléments éosinophiles observés dans une même préparation : mononucléaires éosinophiles, puis polynucléaires éosinophiles bilobés, puis polynucléaires éosinophiles trilobés, avec les différents aspects de morphologie et de coloration du noyau.

voulons attirer l'attention : nous avons observé plusieurs cas de syphilis nerveuse et jamais le traitement mercuriel intensif, même longtemps prolongé, n'a modifié la réaction méningée. Même après la guérison, la réaction méningée persiste aussi nette, aussi abondante. Il y a là un point assez particulier, intéressant au point de vue du diagnostic entre les méningites syphilitiques et les méningites saturnines par exemple : dans ces dernières, la réaction méningée, toute passagère, disparaît toujours et complètement après la guérison, à la condition, naturellement, que l'influence nocive du plomb ou de ses composés soit définitivement évitée.

II

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

DE LA DYSENTERIE BACILLAIRE

PAR

M. Ch. DOPTER

Médecin-major de 2e classe,
Professeur agrégé au Val-de-Grâce.

PLANCHES IX A XII

L'histoire anatomo-pathologique de la dysenterie peut être divisée en plusieurs périodes.

La première est marquée par les efforts des observateurs à prouver la spécificité du processus dysentérique. Des controverses sans nombre s'élèvent alors pour déterminer la nature et l'origine des ulcères. Les travaux de Gély[1], Thomas[2], Masselot et Follet[3], Colin[4], en France; de Catteloup[5], Haspel[6], Cambay[7], Dutrouleau[8], en Algérie; ceux d'Annesley[9] regorgent de faits où tous les caractères macroscopiques des lésions ulcéreuses et pseudo-membraneuses sont analysés avec le plus grand soin. Déjà, à cette époque,

1. Gély. *Gazette médicale.* T. VII.
2. Thomas. *Arch. de médecine.* T. VII, VIII et IX.
3. Masselot et Follet. *Arch. de médecine*, 1843, 4e série. T. I.
4. Colin. *Arch. de médecine*, 1848. T. XVI, 4e série.
5. Catteloup. *Mémoires de méd. et de pharm. militaires*, 2e série. T. VII.
6. Haspel. *Maladies de l'Algérie.* Paris, 1850.
7. Cambay. *Traité de la dysenterie.* Paris, 1847.
8. Dutrouleau. *Traité des maladies des Européens aux pays chauds.* Paris, 1868.
9. Annesley. *Researches into the causes, nature and treatment of the more prevalent diseases of India.* 1828.

la diversité des formes anatomiques était envisagée; on reconnaissait que la dysenterie tropicale présentait, le plus souvent, un caractère gangreneux.

Plus tard, avec Cruveilhier, Rokitansky, et surtout Virchow, la question se place sur un terrain purement doctrinal : la dysenterie ne devient plus qu'un syndrome clinique, correspondant anatomiquement soit à un catarrhe, soit à une lésion diphtéritique de la muqueuse intestinale; elle rentre dans le cadre de toutes les affections diphtériques, dans le sens général du mot; elle cesse d'être une maladie spécifique.

Puis l'histologie prend son essor; Cornil[1], Kelsch et Kiener[2], basant leur appréciation sur leurs observations microscopiques, battent en brèche les opinions précédentes; la doctrine de la spécificité reprend du terrain; l'unité spécifique est proclâmée, et l'on affirme l'identité des altérations intestinales de la dysenterie des zones tempérées ou tropicales; en un mot, la dysenterie est « une et indivisible ».

Avec l'ère bactériologique, les conceptions tendent à se modifier; l'évolution des phénomènes morbides est commandée moins par la lésion que par leur étiologie spécifique. Les recherches entreprises sur la dysenterie montrent qu'elle doit être considérée comme l'expression symptomatique d'un état inflammatoire du côlon relevant de causes diverses. Il n'existe pas *une* dysenterie, mais *des* dysenteries, provoquées soit par le bacille dysentérique (dys. bacillaire), soit par l'amœba dysenteriæ (dys. amibienne), etc. On étudie ces agents figurés dans les cultures, dans les coupes d'intestins, et l'on observe leurs rapports avec les lésions. Councilmann et Lafleur[3], Kruse et Pasquale[4] attribuent à l'amibe dysentérique des altérations qui lui sont propres; Jürgens les étudie dans la dysenterie amibienne expéri-

1. CORNIL. *Archives de physiologie*. 1873.
2. KELSCH. *Archives de physiologie*. 1873. KIENER et KELSCH. *Archives de physiologie*. 1884. KELSCH et KIENER. *Traité des maladies des pays chauds*. Paris, 1889.
3. COUNCILMANN et LAFLEUR. *John Hopkins Hosp. Reports*. 1891.
4. KRUSE et PASQUALE. *Zeitschrift f. Hyg*. T. XVI, 1894.

mentale[1]; Strong et Musgrave[2] assignent à celles de la dysenterie bacillaire les caractères qui la différencient d'avec la précédente. En un mot, si les différentes variétés de dysenteries se distinguent par leur étiologie, elles se séparent encore par l'aspect des lésions qui les déterminent.

On trouve les grandes lignes de cette différenciation histologique dans des travaux épars. Aucune étude d'ensemble n'a placé la question sur le terrain de cette conception récente. L'anatomie pathologique des dysenteries réclame donc une description nouvelle. L'examen de nombreuses pièces de provenances diverses[3] me permet de combler cette lacune, et de consigner ici le résultat de constatations personnelles qui confirment et complètent, sur certains points restés obscurs, les observations des auteurs précédents.

Ce mémoire traitera uniquement de la dysenterie bacillaire, réservant pour des publications ultérieures l'anatomie pathologique des autres dysenteries.

La dysenterie bacillaire se présente, au point de vue anatomo-pathologique, suivant un type bien défini et univoque. Des altérations d'un autre ordre peuvent cependant se greffer sur ces lésions fondamentales : ce sont celles de la gangrène humide; leur prédominance, en certains cas, a motivé la distinction, établie par de nombreux auteurs, entre une forme ulcérative et une forme gangreneuse de la dysenterie. Cette division ne semble pas devoir être conservée. Les lésions de la dysenterie bacillaire sont constantes, spécifiques, elles lui appartiennent en propre. La gangrène humide, qui s'y ajoute parfois, est d'ordre banal; elle évolue sur les premières, précipite la destruction de

1. Jürgens. *Veröffentlichungen aus dem Gebiet des militär Sanitätswesens. Heft* 20. Berlin. 1902.

2. Strong et Musgrave. *Report of the Surgeon-general of the Army;* Washington, 1900.

3. Ces pièces proviennent d'autopsies pratiquées à Paris, dans les hôpitaux militaires ou civils, à Saïgon, à Marseille, etc., d'où elles m'ont été obligeamment envoyées par MM. les Drs Billet, médecin-major de 1re classe, et Séguin, médecin-major de 2e classe, à qui j'adresse mes bien vifs remerciements.

l'organe par des ulcères de type particulier, mais n'intervient qu'à titre de complication.

On étudiera donc d'abord, dans ce mémoire, les altérations qui sont du domaine exclusif de la dysenterie bacillaire aiguë ou chronique. Les lésions gangreneuses qui peuvent se greffer sur ces deux formes seront envisagées en dernier lieu.

LÉSIONS PROPRES A LA DYSENTERIE BACILLAIRE

Les altérations de la dysenterie bacillaire portent exclusivement ou presque uniquement sur le gros intestin. Celles qui atteignent les autres viscères peuvent être considérées comme secondaires; les unes cependant (intestin grêle, estomac) sont de nature dysentérique; les autres sont d'ordre banal et peuvent être rattachées au processus dysentérique comme à tout autre processus toxi-infectieux; ces dernières ne seront rappelées que pour mémoire.

En ce qui concerne le gros intestin, une distinction devra être établie entre la forme aiguë et la forme chronique.

ALTÉRATIONS DU GROS INTESTIN DANS LA FORME AIGUË

On étudiera tout d'abord son aspect macroscopique, tel qu'on l'observe à l'autopsie, puis les lésions histologiques.

Aspect macroscopique. — A l'ouverture de l'abdomen, on peut déjà observer des modifications pathologiques du gros intestin; le calibre de ce dernier est irrégulier, dilaté par endroits, rétréci en d'autres. En certaines régions, des plaques rosées ou rouge vif, ou ardoisées, se montrent à sa face externe; le péritoine pariétal est très vascularisé.

A l'ouverture de l'organe, on constate ce qui suit :

Les lésions peuvent occuper toute son étendue, depuis la valvule iléo-cæcale jusqu'aux dernières portions du rectum ; elles augmentent habituellement d'intensité du cæcum jusqu'à l'anus; d'autres fois, elles n'atteignent que des portions limitées de l'organe. Le rectum est habituellement le segment le plus souvent atteint.

La première altération en date consiste dans un état phlegmasique plus ou moins accentué de toute la paroi intestinale. L'intestin est œdémateux, congestionné, épaissi; il acquiert parfois plus d'un centimètre d'épaisseur. Son contenu est muqueux ou mucoso-sanglant. La surface interne est boursouflée, hyperémiée; elle est le siège de plaques de teinte rouge sombre sur lesquelles se détache un pointillé hémorrhagique abondant. Habituellement disséminées, ces plaques peuvent devenir confluentes pour n'offrir à la vue qu'un large placard présentant les mêmes caractères. La coupe montre que la sous-muqueuse est injectée; le péritoine est sain, ou présente une hypérémie très légère.

A un degré plus avancé, le processus phlegmasique précédent s'accuse et s'étend. La surface interne devient extrêmement rouge; des follicules clos hypertrophiés soulèvent la muqueuse, et figurent comme des furoncles. La boursouflure, la tuméfaction augmentent; de véritables bosselures se produisent. En même temps, une sorte d'enduit jaune grisâtre, s'étendant à la surface, prend naissance (Pl. IX, fig. 1). Il s'agit de plaques écailleuses qui s'effritent facilement au moindre contact; elles représentent ce que Virchow et toute l'école allemande avaient pris autrefois, mais à tort, pour un exsudat diphtéritique.

Bientôt au niveau de ces plaques blanchâtres, des pertes de substance se forment, ce sont des ulcérations à leur début. Le fond de ces érosions est constitué par la couche sous-jacente colorée en rouge vif; il se recouvre dans la suite du même enduit grisâtre.

Si le malade n'est pas emporté par de telles lésions, l'acuité du processus phlegmasique s'amende, mais les altérations poursuivent cependant leur marche progressive. L'œdème de la paroi diminue, la coloration devient rosée. Les ulcérations augmentent d'étendue, mais elles restent assez superficielles. Ce sont des ulcérations à *fond plat*, recouvert d'un enduit sanieux, grisâtre, ou bien restant à vif, parsemé d'un piqueté hémorrhagique; le bord ne surplombe pas; il n'est *jamais décollé*. Leur abondance varie suivant les cas. Elles peuvent rester petites et être disséminées, don-

nant à l'intestin l'aspect d'une écumoire; ou bien elles sont plus larges, confluentes, à tel point qu'elles se fusionnent avec les voisines pour former de larges pertes de substance à bords festonnés; elles donnent ainsi à la surface intestinale l'image d'un jeu de patience, ou la font ressembler encore à un corps mangé aux vers; on l'a comparée à du bois vermoulu. Dans l'intervalle des ulcérations, la surface intestinale est tuméfiée, congestionnée, ou bien recouverte de fausses membranes écailleuses. Celles-ci se continuent jusque dans les sillons qui séparent les bosselures (Pl. IX, fig. 2).

Enfin, si les lésions progressent encore, les ulcérations gagnent en surface, formant de vastes ulcères confluents rappelant les ulcères serpigineux ; elles peuvent se creuser, mais le fait est rare. En ce cas, la paroi intestinale n'est plus constituée que par une mince membrane prête à se rompre pour opérer une perforation avec toutes ses conséquences. La perforation peut être unique ; plusieurs peuvent s'effectuer en même temps ou consécutivement. Elles ne semblent pas présenter de siège de prédilection ; elles sont plus fréquentes cependant du côté du rectum, là d'ailleurs où les lésions sont habituellement les plus accentuées. Le calibre de ces perforations, généralement restreint, peut être considérable. Masselot et Follet[1] signalent dans une de leurs autopsies « que la moitié antérieure gauche du côlon transverse est totalement détruite. Cette ulcération oblongue, interrompue par des brides très fragiles, restes d'intestins, est fermée par le jejunum adhérent. » De pareilles pertes de substance sont exceptionnelles.

Étude histologique. — Les lésions microscopiques du gros intestin seront étudiées d'après leur ordre chronologique. On peut les rapporter à plusieurs stades :

1° Stade d'*inflammation catarrhale*.

2° Stade *préulcératif*.

3° Stade *ulcératif*.

1. Masselot et Follet. *Arch. de médecine*, 1833. 4e Série. Tome I.

A. — *Stade d'inflammation catarrhale.*

Le premier degré des altérations de la dysenterie bacillaire se traduit par une simple inflammation catarrhale ; il n'existe encore ni fausses membranes, ni ulcérations.

Lésions de la muqueuse. — La muqueuse est altérée d'une façon uniforme sur toute l'étendue de la région hypérémiée. Les lésions portent sur les glandes et le tissu interstitiel.

L'agencement réciproque des glandes de Liberkühn, si régulier à l'état normal, se modifie complètement. Elles perdent leur parallélisme, deviennent tortueuses, repliées parfois sur elles-mêmes, étranglées en certains points, dilatées en d'autres. Les cellules épithéliales qui en garnissent le fond sont en prolifération active et se rangent sur plusieurs assises ; les noyaux sont multiples. Dans le canal glandulaire, la plupart des éléments caliciformes sont en état d'hypersécrétion muqueuse ; son calibre est obturé par une infinité de boules de mucus.

Le tissu interstitiel est élargi et envahi par un grand nombre de cellules migratrices qui comblent ses mailles. Elles sont tout particulièrement abondantes dans les parties profondes de la muqueuse, surtout dans les régions qui avoisinent un follicule clos (fig. 1). Les fibrilles conjonctives de ce tissu sont distendues par du liquide d'œdème épanché. Les lymphatiques sont gorgés de leucocytes. Le système vasculaire est particulièrement développé ; les capillaires y forment des boyaux énormes, gorgés de globules rouges ; ce sont eux qui contribuent par leur expansion en tous sens au bouleversement architectural du système glandulaire.

Enfin la surface de cette muqueuse est dépourvue d'épithélium ; sa desquamation est totale ; peut-être ne s'agit-il là que d'une lésion cadavérique.

La *muscularis mucosæ* présente peu d'altérations, elle est seulement infiltrée par les éléments leucocytaires migrateurs.

Lésions de la sous-muqueuse. — La sous-muqueuse est fortement élargie ; elle est envahie par un liquide d'œdème

qui distend les mailles de son tissu; dans toute son épaisseur sont disséminées des cellules conjonctives globuleuses, ainsi que des cellules migratrices groupées souvent en amas abondants; la congestion vasculaire est intense; elle occupe particulièrement la zone de Döllinger. Les follicules clos sont hypertrophiés et en état d'hyperfonctionnement. Tels sont les caractères dominants présentés par cette tunique; ils seront analysés avec plus de détails dans l'étude du stade suivant; on les y retrouvera avec leur intensité maxima.



Fig. 1. — Stade d'inflammation catarrhale. — Hypersécrétion glandulaire. — Tissu interstitiel infiltré de nombreuses cellules migratrices. (Obj. 4. Oc. 2.)

Lésions des tuniques musculaires et péritonéale. — L'intégrité relative de ces couches contraste avec les altérations précédentes; on note seulement un léger degré d'infiltration leucocytaire; une légère congestion l'accompagne.

En résumé, l'altération qui caractérise ce stade consiste dans un état inflammatoire aigu, atteignant toutes les tuniques intestinales, mais plus particulièrement la muqueuse.

B. — *Stade préulcératif.*

A cette nouvelle phase, les réactions inflammatoires persistent, elles s'exagèrent même au niveau de la sous-muqueuse ; mais la muqueuse devient alors le siège de phénomènes nécrobiotiques que l'examen macroscopique a révélé sous l'aspect pseudo-membraneux, pseudo-diphtérique d'après Virchow et son école [1]. Ils correspondent à ce que Kelsch et Kiener ont dénommé « eschare sèche » par opposition aux lésions de gangrène humide qui parfois se surajoutent.

Lésions de la muqueuse. — Les altérations de la muqueuse peuvent présenter plusieurs degrés :

A leur degré le plus minime, la structure générale de la muqueuse est reconnaissable, mais ses divers éléments ont subi des atteintes déjà sévères :

Les cellules glandulaires ont perdu leur aspect cylindrique, elles s'aplatissent, deviennent cubiques, souvent même plus larges que hautes; certaines sont polygonales, irrégulières; leur protoplasma est sombre, granuleux; le noyau, après une période d'hyperactivité, se résout en poussière chromatique. Le ciment intercellullaire se dissout, et un grand nombre de ces cellules dissociées tombe dans la lumière de la glande; on les retrouve alors sous l'aspect d'amas informes parsemés de débris nucléaires.

Le tissu conjonctif participe à ce processus nécrotique général; les cellules migratrices si nombreuses qui infiltrent ses mailles sont, elles aussi, frappées de mort, petit à petit ou en masse; elles sont comprises dans un réseau de fibrilles hypercolorées; ces phénomènes figurent en réalité la nécrose de coagulation telle que Weigert l'avait décrite.

1. Strong et Musgrave ont voulu faire de cette phase une forme spéciale de dysenterie, la forme pseudo-diphtéritique ; les phénomènes nécrotiques observés ne semblent se rapporter qu'à un stade du processus dysentérique.

Celle-ci n'épargne pas les vaisseaux dont la paroi devient vitreuse, friable, et se rompt facilement pour entraîner des hémorrhagies interstitielles.

Ces désordres atteignent leur plus haute expression à la région la plus superficielle de la muqueuse, où la mortification est plus complète; des glandes il ne reste plus que le squelette; elles sont séparées par un tissu amorphe, lâche, formant un réticulum délicat dont les mailles ne contiennent plus que des masses diffuses, incolores, sans noyau (Planche XI, fig. 2).

En d'autres points, parfois voisins des précédents, les lésions se montrent à un degré plus élevé. La surface de la muqueuse, réduite à l'état de dentelle, est abrasée. Au-dessous, dans une région qui devient la plus superficielle, les leucocytes, polynucléaires pour la plupart, affluent en quantité énorme (Planche XI, fig. 1), mais ils ne tardent pas à subir la mortification générale; ils constituent ainsi une véritable nappe pyoïde qui envahit le tissu interstitiel, et les cavités glandulaires elles-mêmes, où ces leucocytes dégénérés sont mêlés à des cellules épithéliates nécrosées. Dès lors, les glandes, en partie détruites, sont de moins en moins distinctes; elles se confondent avec tout ce tissu infiltré, devenu un magma informe en voie de nécrobiose progressive.

Celle-ci se poursuit. La barrière leucocytaire, d'aspect pyoïde, commence à se désagréger à partir de la surface; les noyaux déjà altérés se résolvent en granulations fines, pour disparaître complètement. Ce dernier degré de la nécrobiose empiète vers la profondeur, et l'on assiste ainsi à un véritable dépouillement de la muqueuse (Planche XII). Celle-ci n'est bientôt plus représentée que par un tissu amorphe à peine teinté, effiloché à sa surface, sillonné par un réseau fibrineux très ténu; on y reconnaît vaguement le squelette ancien des glandes qui se sont vidées de leur contenu. Des vaisseaux peuvent encore se voir, mais leur paroi a subi l'atteinte générale. En un mot, la nécrose est totale.

Lésions de la sous-muqueuse. — La sous-muqueuse présente un épaississement considérable (fig. 2), dû à l'œdème

qui infiltre son tissu; elle est très congestionnée. Ces altéra-

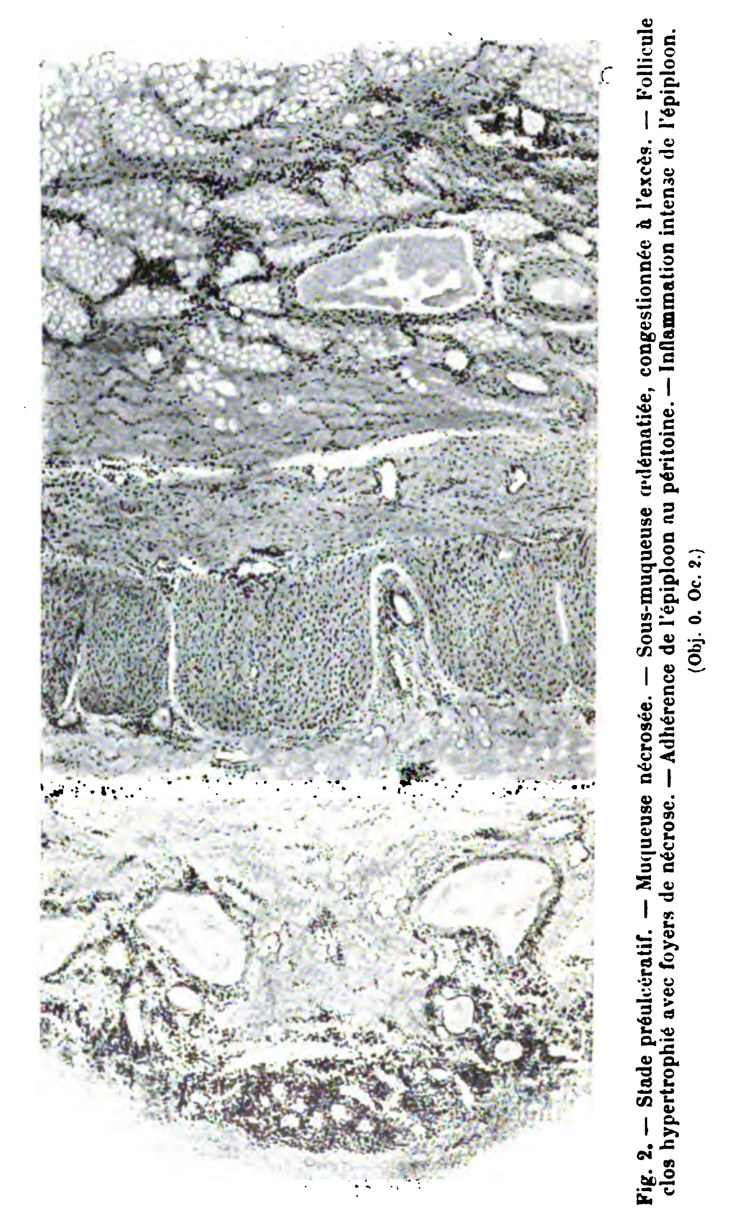


Fig. 2. — Stade préulcératif. — Muqueuse nécrosée. — Sous-muqueuse œdématiée, congestionnée à l'excès. — Follicule clos hypertrophié avec foyers de nécrose. — Adhérence de l'épiploon au péritoine. — Inflammation intense de l'épiploon. (Obj. 0. Oc. 2.)

tions s'observent à des degrés divers suivant qu'on les exa-

mine dans la muqueuse proprement dite ou au niveau de la zone vasculaire de Döllinger.

Dans cette dernière, c'est la congestion inflammatoire qui domine; elle est colossale. Les vaisseaux sont abondants et dilatés à l'excès, à tel point que cette zone paraît parfois envahie par un vaste angiome. Les parois vasculaires sont infiltrées de nombreuses cellules; l'endothélium est gonflé, il desquame en partie et tombe dans la lumière. Celle-ci est parfois comblée par un thrombus. La thrombose est loin d'être constante, et dans les points les plus nécrosés, elle peut être absente. Ce fait, à lui seul, tend à faire repousser l'opinion d'après laquelle la thrombose vasculaire serait la cause des altérations nécrotiques, puis ulcératives de la muqueuse (Kelsch et Kiener).

Tous ces vaisseaux sont entourés d'un épais manchon de leucocytes tassés les uns contre les autres; des fusées leucocytaires en partent, comprises entre les mailles du tissu conjonctif ambiant (planche X). Leur abondance peut être telle qu'il se forme des nappes denses de globules blancs figurant une véritable infiltration purulente, et se confondant parfois avec celle des couches profondes de la muqueuse. Dès lors, il n'existe plus aucune démarcation entre les deux tuniques, la muqueuse et la celluleuse semblent se fondre en une seule et unique membrane uniformément envahie par ces phénomènes inflammatoires aigus, émaillée souvent d'hémorrhagies (planche XII), très étendues.

Les follicules clos peuvent être compris dans cette masse où ils sont méconnaissables. S'ils en sont isolés, on les voit notoirement hypertrophiés; de nombreux capillaires très dilatés les irriguent; les leucocytes sont extrêmement abondants. Vers la région centrale, le follicule est souvent envahi par un ou plusieurs foyers de nécrose (fig. 2).

La sous-muqueuse proprement dite subit des phénomènes semblables, mais suivant un mode un peu différent. Dans la zone de Döllinger, la congestion inflammatoire était dominante, et l'œdème relativement peu intense. Dans la sous-muqueuse, la dilatation vasculaire, l'infiltration diapédétique sont infiniment moins marquées, mais l'épanche-

ment œdémateux est considérable. Les trousseaux du tissu conjonctif sont mal limités, ses mailles sont distendues par le liquide séro-œdémateux et envahies par un réticulum fibrineux très fin (fig. 3) qui s'étend à de grandes distances.

Les lymphatiques méritent une mention spéciale. Dans la zone de Döllinger ils disparaissent dans la gangue inflammatoire ; dans la sous-muqueuse, ce sont de longs et larges

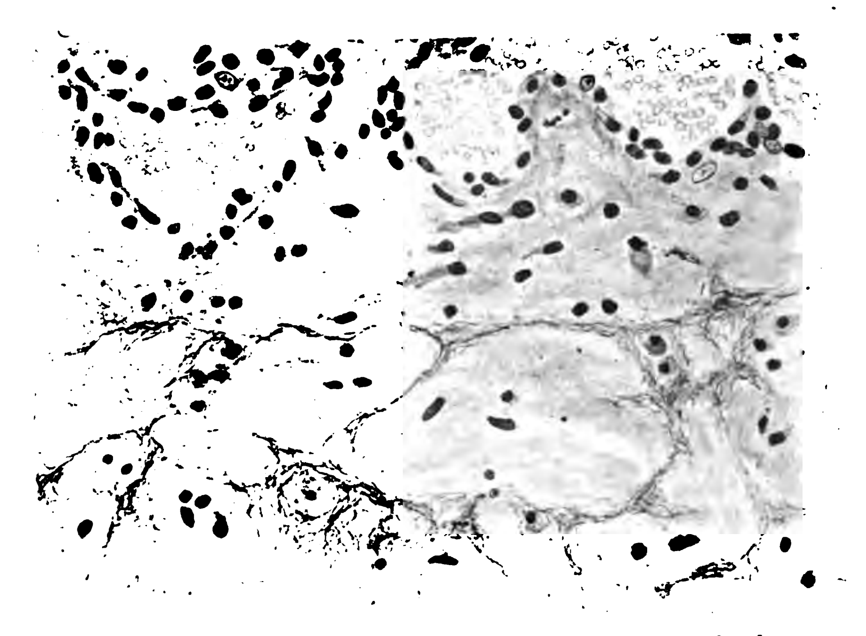


Fig. 3. — Sous-muqueuse très œdématiée. — Réticulum fibrineux abondants. (Obj. 8. Oc. 2.)

boyaux, de calibre irrégulier, bordés par des cellules endothéliales gonflées, tuméfiées qui souvent tombent dans la lumière du canal, ainsi desquamées, elles se présentent sous forme de larges éléments, ronds ou polygonaux, à protoplasma volumineux et granuleux, se teintant fortement par les réactifs habituels; le noyau est unique ou multiple. A côté de ces cellules autrefois signalées par Kelsch et Kiener, les leucocytes sont nombreux, parfois emprisonnés dans un vaste thrombus blanc, fibrineux (fig. 4).

Couches musculaires et péritoine. — A part l'inflamma-

tion dont elles sont le siège, ces tuniques ne présentent rien de saillant à signaler; elles participent au processus de voisinage, et présentent elles aussi de la congestion, un léger

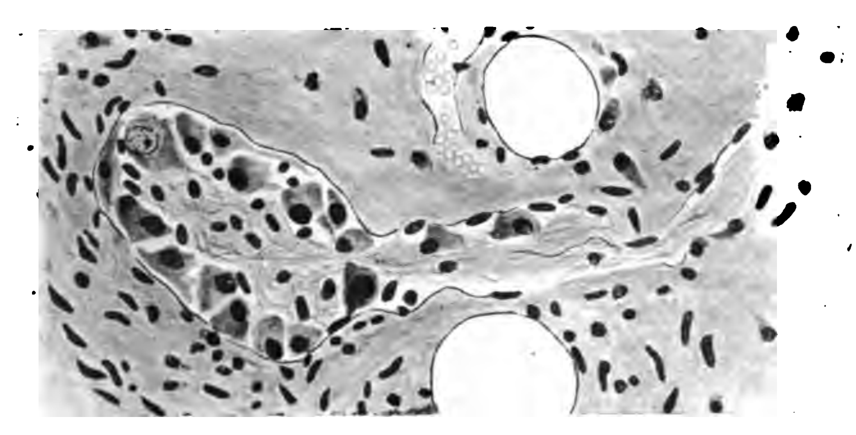


Fig. 4. — Lymphatique dilaté comblé par un thrombus blanc et des cellules endothéliales desquamées et des leucocytes.
(Obj. 8. Oc. 2.)

œdème, et une infiltration cellulaire habituellement discrète. Le péritoine cependant peut être le siège d'une réaction assez accusée.

C. — *Stade ulcératif.*

Dans la phase précédente, le tissu amorphe nécrosé qui représente la muqueuse est extrêmement friable; il se fendille, des fragments se détachent, ou bien c'est un véritable lambeau qui s'élimine en bloc; une perte de substance se forme donc, l'ulcération est constituée (Planche X).

Malgré des différences dans le degré d'acuité de la dysenterie, les caractères primordiaux de cette ulcération restent identiques dans tous les cas, à quelques variantes près.

La perte de substance est large et superficielle; elle est limitée par des bords et un fond, qui montrent les particularités suivantes :

Les *bords* sont taillés obliquement. Ils sont constitués par la muqueuse qui, de chaque côté, présente des phénomènes de nécrose. Comme dans le stade précédent, elle est

en continuité directe avec la sous-muqueuse; autrement dit, les bords ne sont jamais décollés ils ne surplombent pas (Planche X et fig. 5).

Notons expressément ce fait, qu'entre deux ulcérations, cette muqueuse est toujours altérée.

Le *fond* est superficiel et plat; dès le début de l'ulcération, il est nettement à ciel ouvert. Dans les formes récentes, il est constitué par les parties profondes de la muqueuse, ou plus fréquemment par les couches superficielles de la celluleuse, qu'on retrouve avec les mêmes caractères d'infiltration qu'au stade précédent. A la surface cependant, le tissu inflammatoire a subi l'action nécrosante de l'agent pathogène; on a sous les yeux un feutrage serré de cellules pyoïdes comprises dans les mailles d'un fin réticulum. De ce tissu nécrosé se détachent de temps à autre des fragments; ceux-ci, en s'éliminant, contribuent à étendre les progrès du processus ulcéreux.

Le système vasculaire y est extrêmement développé; de gros vaisseaux à paroi vitreuse font saillie à la surface, en se rompant, ils donnent lieu à des hémorrhagies profuses qui s'étalent en nappe dans le tissu environnant, ou se font jour dans la lumière du gros intestin.

Quand l'ulcère progresse, il s'étend habituellement en largeur, par suite de la désintégration graduelle de ses bords nécrosés. Deux ou plusieurs ulcérations voisines peuvent ainsi se fusionner en une seule; il n'est pas rare en ce cas de voir sur le fond, toujours superficiel, s'élever quelques débris d'une muqueuse mortifiée, pâle, incolore, où seul le squelette glandulaire est encore reconnaissable. Ces formations correspondent aux lambeaux flottants que l'immersion dans l'eau fait voir à l'examen macroscopique au milieu d'une vaste ulcération serpigineuse.

En d'autres cas, infiniment plus rares, l'extension de l'ulcère s'effectue simultanément en profondeur; il s'agit de formes prolongées où l'évolution a été assez lente, où la mort n'est survenue qu'au bout de 4 à 6 semaines. La perte de substance envahit successivement la sous-muqueuse (fig. 5), les couches musculaires, voire même le



Fig. 5. — (Obj. 2, Oc. 2.)

péritoine qui se rompt pour donner lieu à une perforation. La figure 6 est bien démonstrative à cet égard; le processus destructif a atteint les deux tuniques musculaires, dont la circulaire n'existe plus; la longitudinale est fortement entamée. Les bords et le fond de cet ulcère sont altérés à l'extrême; le tissu musculaire présente la morphologie et les réactions de la nécrose : ses fibres sont vitreuses, réfringentes, dépourvues de noyaux et réduites à la surface à l'état d'effilochures friables qui s'éliminent; le tissu conjonctivo-vasculaire a subi les mêmes atteintes; il en est de même du péritoine qui a perdu toute structure et est devenu presque complètement amorphe.

On peut donc résumer de la façon suivante les caractères de l'ulcération dysentérique bacillaire :

L'ulcération est *superficielle;* elle n'atteint que la muqueuse ou les portions les plus superficielles de la celluleuse; le *fond est plat;* les *bords ne sont jamais décollés,* ne surplombent pas; l'intervalle compris entre deux ulcères est constitué par de la muqueuse nécrosée ou en voie de nécrose.

ALTÉRATIONS DU GROS INTESTIN DANS LA FORME CHRONIQUE

La dysenterie bacillaire chronique est rare; l'anatomie pathologique en est encore inconnue. Deux autopsies m'ont fourni l'occasion d'en faire l'étude.

Les *altérations macroscopiques* peuvent être décrites comme il suit :

Observé dès l'ouverture de l'abdomen, le gros intestin paraît normal; au niveau des points où siègent les altérations de la muqueuse, sa paroi est épaissie.

Les régions lésées sont de minime étendue. A leur niveau la muqueuse présente une coloration générale gris verdâtre sur laquelle se dissémine un fin pointillé hémorrhagique; elle est boursouflée, tuméfiée. Elle est le siège d'un petit nombre d'ulcérations peu confluentes, peu étendues, super-



Fig. 6. — (Obj. 2, Oc. 2.)

ficielles ; leurs bords ne sont pas décollés; le fond est plat, recouvert ou non d'un exsudat diphtéroïde.

La sous-muqueuse est notablement épaissie et résistante à la coupe. Dans un cas, on constatait un rétrécissement assez accusé du calibre de l'organe.

Au point de vue histologique, la muqueuse et la sous-muqueuse montrent quelques particularités :

LÉSIONS DE LA MUQUEUSE. — Sur toute la région atteinte, la muqueuse est altérée.

Entre les altérations. — A part quelques points où la muqueuse a subi un léger degré d'atrophie, elle a conservé en général son épaisseur normale. Les glandes de Lieberkühn sont extrêmement dilatées; quelques-unes sont devenues kystiques par suite de l'obturation du canal excréteur. Un certain nombre d'éléments cellulaires sont en état d'hypersécrétion muqueuse; les autres ont subi des phénomènes régressifs et nécrotiques; beaucoup d'entre eux se sont détachés de la membrane basale pour tomber dans la cavité.

Le tissu interstitiel est très développé; il est formé d'une trame conjonctive dense, envahie par une assez grande abondance de leucocytes et de cellules jeunes, allongées, fusiformes. Au milieu de ce tissu en voie d'organisation ou complètement organisé, la coupe montre des capillaires très nombreux, à paroi mince, revêtue d'un endothélium. Il s'agit en un mot de véritables *bourgeons charnus* (fig. 7). Ils semblent s'épanouir particulièrement à la surface de la muqueuse où ils acquièrent leur plus grand degré de développement.

Aux confins des ulcérations, les glandes sont méconnaissables; à peine distingue-t-on la membrane basale; leur cavité est comblée par une infinité de cellules épithéliale desquamées et dégénérées. D'autres sont complètement vides de leur contenu. Le tissu interstitiel, les bourgeons charnus néoformés subissent une nécrose progressive qui atteint petit à petit leurs divers éléments. On a dès lors sous les yeux un tissu friable qui se fragmente et amène ainsi l'ulcération.



Fig. 7. — Dysenterie bacillaire chronique. Évolution de bourgeons charnus à la surface de la muqueuse.
(Obj. 2. Oc. 2.)

Au niveau des ulcérations. — La perte de substance produite par la chute des parties nécrosées de la muqueuse reste en général superficielle. Ici encore, les bords ne sont pas décollés, le fond est plat et constitué la plupart du temps par les parties profondes de la muqueuse. Sur la *muscularis mucosæ*, habituellement conservée, repose un tissu de nécrose, sans structure appréciable; on y perçoit des débris informes d'épithélium glandulaire en voie de désintégration.

Parfois ces ulcérations gagnent un peu en profondeur, détruisent la *muscularis mucosæ*, mais sans dépasser beaucoup les limites les plus superficielles de la celluleuse.

Lésions de la sous-muqueuse. — Le caractère dominant des lésions de la sous-muqueuse est le développement considérable du tissu conjonctif. Les fibres de ce tissu sont volumineuses, serrées les unes contre les autres, formant des trousseaux fibreux plus ou moins denses; ces derniers sont parfois tels que des rétrécissements du gros intestin peuvent survenir.

Les réactions inflammatoires sont à peine accusées; pas d'œdème; la congestion est peu marquée, l'infiltration leucocytaire ne se montre que par places, sous forme de fusées interfibrillaires peu denses.

Au niveau des tuniques, musculaire et péritonéale, rien qui soit digne d'être mentionné, à part l'épaississement habituel du péritoine et son adhérence au grand épiploon.

Les lymphatiques sont assez développés, mais sans réaction notable. Les follicules clos sont légèrement hypertrophiés et vascularisés.

Ces altérations sont, en résumé, analogues à celles de la dysenterie bacillaire aiguë; les ulcérations présentent histologiquement des caractères identiques. Seul l'aspect de la sous-muqueuse et de la muqueuse dans l'intervalle des pertes de substance est différent. L'action de l'agent pathogène n'a pas été sidérante comme dans les formes aiguës; elle a été lente, laissant aux tissus le temps de se défendre

par la formation de bourgeons charnus et du tissu de sclérose.

Quelle que soit donc la forme de dysenterie bacillaire, aiguë ou chronique, l'ulcère qui la caractérise se montre toujours sous le même aspect anatomique : il présente un type particulier qui contribue à bien l'individualiser.

LE BACILLE DYSENTÉRIQUE DANS LE GROS INTESTIN

En dehors de ces particularités histologiques, une autre appartient en propre à la dysenterie bacillaire aiguë ou chronique ; c'est l'existence, au niveau des altérations précédentes, du bacille dysentérique.

A la *phase initiale*, où domine l'inflammation catarrhale, ce germe est assez difficile à déceler ; il est perceptible dans la muqueuse seule. Dans les phases suivantes (stades pré-ulcératif et ulcératif) on l'y rencontre en abondance.

Au niveau des *régions nécrosées*, on le perçoit déjà dans les couches les plus superficielles, mais il est mêlé à des bactéries saprophytes de l'intestin.

Dans la profondeur de la muqueuse, il existe à l'état de pureté ; parfois disséminé, il se trouve de préférence sous forme de nids plus ou moins riches ; il est parfois abondant dans les glandes en voie de nécrose.

Quand l'*ulcération* se produit, le bacille dysentérique est encore présent sur les bords et dans le fond des pertes de substance ; les ensemencements de ces régions sont, d'ailleurs, la plupart du temps positifs ; plus profondément, le microscope le décèle encore ; il est à l'état de culture pure, et présente la même répartition que précédemment ; il ne semble cependant pas dépasser les limites des tissus nécrosés, car dans la sous-muqueuse, en dehors des régions mortifiées, il n'est pas perceptible.

ALTÉRATIONS DE L'INTESTIN GRÊLE

L'intestin grêle est habituellement sain dans sa portion duodéno-jéjunale. L'iléon, par contre, est fréquemment le

siège d'une entérite catarrhale qui se localise à ses dernières portions; elle peut s'étendre à toute sa longueur; la muqueuse est rosée, arborisée, présentant un piqueté hémorrhagique discret ou même abondant au niveau des replis valvulaires. Des follicules clos hypertrophiés forment à son niveau de petites surélevures. La paroi intestinale est légèrement épaissie.

Dans les dernières portions de l'iléon, entre 5 et 30 centimètres au-dessus de la valvule iléo-cæcale, des pertes de substance peuvent se produire. Ce sont des ulcérations, peu étendues, superficielles, ne semblant atteindre que la muqueuse. Elles présentent un fond plat, recouvert souvent d'un enduit jaunâtre et siègent toujours en dehors des plaques de Peyer; celles-ci sont un peu tuméfiées, mais ne montrent aucune érosion. Entre les ulcérations, on constate des ecchymoses parfois recouvertes d'un enduit écailleux. Les follicules clos sont hypertrophiés; certains d'entre eux sont acuminés; leur centre est rougeâtre, entouré d'une mince collerette grisâtre.

Habituellement peu accusé, ce processus ulcéreux paraît déjà comparable à celui qui occupe le gros intestin; l'histologie confirme encore ces données; au premier degré de la lésion, la muqueuse est le siège d'une inflammation catarrhale subaiguë. Les villosités sont infiltrées en masse de cellules migratrices assez abondantes, emprisonnées dans le stroma; les glandes sont en état d'hypersécrétion muqueuse; les capillaires sont dilatés. La sous-muqueuse est congestionnée, sans œdème véritable : elle est d'ailleurs à peine épaissie.

Les follicules clos sont hypertrophiés, mais sans grande réaction inflammatoire.

La marche et les caractères des ulcérations sont identiques à celles du gros intestin. C'est la nécrose qui primitivement entre en jeu : la muqueuse se mortifie petit à petit; les glandes, le tissu interstitiel sont envahis au même titre, et cette tunique finit par être transformée en un magma informe de cellules nécrosées, disposées sans ordre; elle s'effrite et s'élimine pour donner lieu alors à un

ulcère, dont les bords, le fond ne diffèrent en aucune façon de ceux qui ont été précédemment décrits.

Telles sont, rapidement énumérées les altérations que révèle le microscope; l'agent pathogène, qu'on peut y déceler, en est assurément responsable, mais au niveau de l'iléon, il paraît agir d'une façon infiniment moins sévère et brutale qu'au niveau du cæcum, du côlon et du rectum.

En dehors de ces altérations de nature purement dysentérique, on relève parfois des atrophies, des invaginations de l'intestin grêle, comme on peut en voir au cours du choléra; elles sont d'ordre banal, et ne méritent aucune description spéciale.

ALTÉRATIONS DE L'ESTOMAC

L'estomac garde le plus ordinairement son aspect normal; c'est à peine si on peut déceler une légère injection de la muqueuse dans l'une ou l'autre portion du viscère. En certains cas cependant, vers la grande courbure ou du côté de la région pylorique, un pointillé hémorrhagique, voire même des ecchymoses, sont décelables ; leurs dimensions sont celles d'une lentille, mais elles peuvent atteindre une surface plus étendue; enfin, parfois, au niveau de ces zones d'infiltration sanguine, se développent de petites plaques grisâtres de nécrose dont l'élimination amène des ulcérations; ces ulcères sont identiques à ceux du gros intestin et de l'iléon.

ALTÉRATIONS DES TISSUS EN CONNEXION AVEC LE GROS INTESTIN (MÉSENTÈRE, ÉPIPLOON)

Les tissus qui se trouvent dans le voisinage direct du gros intestin sont souvent le siège d'altérations qui accompagnent le processus dysentérique, et lui sont intimement liées.

Le *péritoine* ne reste pas indifférent à l'inflammation colossale dont le gros intestin est le siège. On en a vu les réactions au cours de la description qui précède. Parfois

aussi une péritonite suppurée mortelle se déclare à la suite d'une perforation intestinale. En ce cas, toute la cavité péritonéale est remplie d'un pus fétide, grisâtre, accompagné ou non de matières alvines qui l'inondent; la surface péritonéale est rouge, recouverte de fausses membranes; les anses intestinales sont agglutinées entre elles, et adhèrent plus ou moins intimement entre elles suivant l'âge de la péritonite.

Le *grand épiploon* est le plus souvent en état de réaction inflammatoire intense. Il est rouge, œdémateux, rétracté sur lui-même; il adhère au péritoine viscéral, soit directement, soit par quelques brides qui s'en détachent.

Au microscope, on retrouve tous les caractères d'une inflammation aiguë ou suraiguë. Les faisceaux conjonctifs sont épaissis, œdémateux; ils sont infiltrés d'une quantité innombrable de cellules embryonnaires; les vaisseaux, dilatés, congestionnés, sont entourés d'une gangue leucocytaire très dense d'où partent de longues traînées inflammatoires (fig. 2). Enfin, ces vaisseaux peuvent se rompre et donner lieu à de vastes hémorrhagies interstitielles.

Le *mésentère* présente des altérations analogues : congestion, œdème, infiltration de cellules migratrices. Les *ganglions mésentériques* méritent une mention spéciale ; ils sont hypertrophiés, rouge lie-de-vin, parfois ramollis. Le microscope décèle des altérations souvent considérables :

Dans le cas où le processus dysentérique a été lent et torpide, les lésions sont minimes. Les éléments cellulaires se sont multipliés; ce sont pour la plupart des lymphocytes et des grands mononucléaires. Ces phénomènes se produisent tout particulièrement au sein des follicules, mais aussi au niveau de la nappe réticulée et des cordons folliculaires; les vaisseaux, les capillaires sont congestionnés et entourés d'une zone leucocytaire.

Les sinus sont dilatés, charriant des lymphocytes normaux ou modifiés, voire même des macrophages, enfin de larges cellules d'aspect particulier : elles sont volumineuses, globuleuses, leur protoplasma est pâle, et muni d'un noyau simple ou multiple qui prend mal la coloration (fig. 8). Elles sont identiques aux éléments rencontrés dans les ganglions

mésentériques de la fièvre typhoïde, et connus sous le nom de « cellules typhiques de Rindfleisch ». Il semble qu'il s'agisse de cellules endothéliales desquamées.

Dans les cas aigus et suraigus, les altérations sont plus

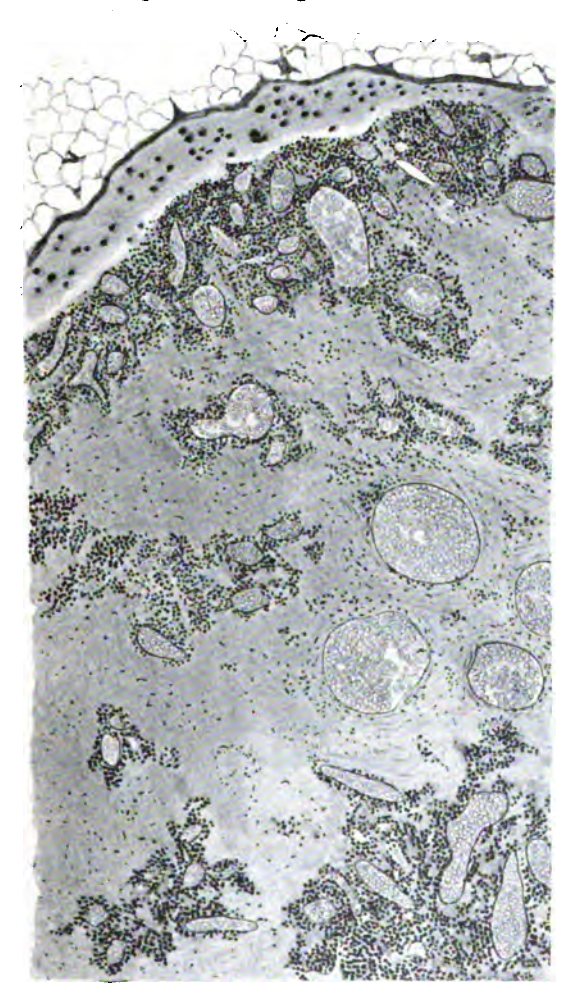


Fig. 8. — Ganglion mésentérique. — Nécrose massive. — Sinus gorgés de leucocytes et de cellules endothéliales.
(Obj. 2. Oc. 2.)

graves : elles sont produites par une nécrose massive qui envahit la presque totalité des ganglions (fig. 8). Les folli-

cules, la nappe réticulée, etc., sont remplacés par une substance amorphe, prenant mal les réactifs, composée de débris leucocytaires et de poussière chromatique, provenant de la destruction nucléaire.

De plus, la congestion est intense à ce point, que certaines régions semblent transformées en un vaste angiome caverneux; les parois vasculaires sont vitreuses, friables et donnent lieu en se rompant à des hémorrhagies interstitielles très étendues.

Les sinus sont extrêmement dilatés, charriant souvent en masse des leucocytes dégénérés, des globules rouges abondants, des cellules larges, décrites précédemment et des débris cellulaires. A moins d'association secondaire, ces ganglions ne s'abcèdent jamais.

Dans ces ganglions si altérés, la recherche microscopique des bacilles est parfois négative; souvent on les trouve, soit disséminés, soit sous forme de petits amas très espacés. Et cependant la pulpe ganglionnaire donne à l'ensemencement des cultures pures du germe spécifique.

ALTÉRATIONS DES AUTRES VISCÈRES

Les lésions subies par les viscères précédents étaient de nature essentiellement dysentérique. Ceux qui restent à envisager peuvent encore présenter des modifications pathologiques; mais elles ne sont pas constantes et n'offrent qu'un caractère secondaire; leur importance n'est toutefois pas à dédaigner, car elles contribuent pour leur part à aggraver la situation.

Foie. — Il n'existe pas d'atteinte hépatique vraiment spécifique dans la dysenterie bacillaire. Les altérations dont le foie peut être le siège se rencontrent dans la plupart des toxi-infections.

On note parfois lors des autopsies une hypertrophie hépatique du foie habituellement peu accusée; la teinte de l'organe verdâtre, à la coupe il s'écoule en abondance du sang poisseux et visqueux. Chez les sujets dont la dysenterie a amené la mort en 20 à 30 jours, la surface du foie

est parsemée de taches jaunâtres qu'on retrouve disséminées dans l'intérieur du viscère.

La vésicule biliaire est distendue et remplie d'une bile verdâtre, poisseuse, granuleuse.

L'histologie montre que le parenchyme hépatique est le siège d'altérations diverses. Il ne s'agit parfois que de congestion simple, sans atteinte notable de la cellule hépatique. En d'autres circonstances, on constate un développement anormal des canalicules biliaires dans les espaces portes; ces derniers sont alors infiltrés de cellules migratrices s'orientant suivant ces conduits hypertrophiés. Il s'agit en un mot d'une angiocholite en évolution.

Quand la dysenterie a été de longue durée, le parenchyme lui-même manifeste sa souffrance par des lésions de dégénérescence granulo-graisseuse plus ou moins abondantes.

Enfin, une mention spéciale doit être faite de certains cas exceptionnels où le foie est le siège d'*abcès* développés dans le parenchyme lui-même[1].

Ces abcès sont de petit volume : leurs dimensions varient de celles d'une lentille à celles d'un œuf de poule. Leur paroi est épaisse, déchiquetée et présente un aspect aréolaire ; elle est criblée d'alvéoles correspondant à une multitude d'abcès secondaires, l'ensemble figurant assez bien un angiome purulent. Le contenu de ces abcès est constitué par du pus épais, verdâtre ou jaunâtre. L'examen bactériologique montre qu'ils sont produits par le *streptocoque*, le *staphylocoque*, et le plus souvent par le *coli-bacille*.

Dans un cas, rapporté par Chantemesse[2], où l'abcès s'était développé superficiellement à la suite d'une large ulcération intestinale, qui venait s'appliquer directement sur le parenchyme hépatique, le *bacille dysentérique* lui-même avait été la cause de cette suppuration.

Ces abcès hépatiques diffèrent essentiellement de ceux que l'on rencontre au cours de la dysenterie amibienne.

1. MORGENROTH. *Arch. f. Schiffs n. Tropen Hygien.* Bd. VIII, 1905. BIRT. *The Lancet*, 31 mars 1906.

2. CHANTEMESSE, *Bulletin de l'Académie de médecine*, 1905.

Dans cette dernière, c'est le grand abcès dit tropical, que l'on observe. Il se distingue par ses caractères anatomiques; le pus qu'il fournit est habituellement stérile, des amibes dysentériques y pullulent. Les abcès hépatiques sont rares dans la dysenterie bacillaire; ils sont produits par des germes vulgaires, passés dans la circulation à la faveur des ulcères intestinaux.

En un mot, l'abcès hépatique de la dysenterie amibienne est spécifique; seul il mérite le nom d'abcès dysentérique; les abcès de la dysenterie bacillaire sont d'ordre banal; on les voit se développer plus particulièrement au cours de la dysenterie gangreneuse.

Rate. — La rate ne présente habituellement pas de modifications pathologiques au cours de la dysenterie bacillaire. Quelques observations cependant la montrent hypertrophiée et diffluente.

Dans ce cas, des foyers de nécrose se développent dans son parenchyme; ils sont souvent accompagnés d'hémorrhagies diffuses en nappe.

Rein. — La plupart du temps le rein reste indemne. On note parfois cependant une congestion intense du parenchyme, et au niveau de la capsule, l'accentuation des étoiles de Verheyen. Dans ces cas, un sang visqueux et noirâtre s'écoule à la coupe.

En d'autres cas, au contraire, le rein est gros, pâle, sa substance corticale est élargie, anémique. La capsule se décortique bien. Il s'agit en un mot d'un gros rein blanc, montrant au microscope des lésions avérées de néphrite parenchymateuse, avec dégénérescence granulo-graisseuse des épithéliums des tubes urinifères et l'existence de cylindres épithéliaux.

Strong et Musgrave[1] ont signalé l'existence d'une néphrite glomérulaire aiguë, analogue à celle de la scarlatine.

Quoi qu'on en ait dit, la dysenterie bacillaire peut donc provoquer de la néphrite; toutefois cette complication est rare; elle semble en relation directe avec l'intoxication dont

1. Strong et Musgrave, *loco citato*.

le malade est l'objet, mais elle ne présente aucun caractère de spécificité dysentérique.

Cœur. — Le cœur est rarement atteint. On a parfois rencontré des ecchymoses sous-péricardiques, de la myocardite parenchymateuse avec ses lésions habituelles.

Dans deux cas, j'ai assisté à l'évolution d'endocardites végétantes infectieuses ; le bacille dysentérique était étranger à leur production ; dans le premier le staphylocoque était en cause ; dans l'autre, il s'agissait du coli-bacille.

Les artérites et les phlébites qui se produisent au cours de la dysenterie bacillaire sont engendrées de même par des agents associés.

Poumons. — Au niveau des poumons, de la congestion hypostatique est habituellement seule perceptible ; certains sujets présentent cependant au cours de leur dysenterie une pneumonie qui entraîne rapidement la mort.

Membranes séreuses. — A part le péritoine dont les altérations ont été étudiées plus haut, les grandes séreuses sont ordinairement indemnes ; cependant la plèvre et le péricarde peuvent être le siège d'ecchymoses.

Les synoviales articulaires méritent une mention spéciale ; on sait en effet la fréquence de l'arthrite dysentérique ; elle se développe le plus souvent au niveau du genou ; elle est séro-fibrineuse ou purulente.

Séro-fibrineuse, l'arthrite dysentérique paraît être en rapport avec des phénomènes d'intoxication, car l'examen bactériologique le plus minutieux ne permet d'y déceler aucun germe ; le liquide épanché reste stérile à l'ensemencement. L'anatomie pathologique de cette forme est encore inconnue.

Séro-purulente ou purulente, l'arthrite développée au cours de la dysenterie bacillaire n'est pas différente des arthrites infectieuses en général ; il est presque de règle de rencontrer le coli-bacille à l'état de culture pure dans le pus Si la première de ces deux atteintes synoviales est bien de nature dysentérique, la seconde paraît être de nature banale.

Sang. — Le sang, a été, jusqu'ici, fort peu étudié. Les auteurs signalent que, dans les cas très graves, le sang est

poisseux, visqueux. D'autres insistent sur son caractère asphyxique ; il est noirâtre et s'écoule en nappe. Sa coagulation est retardée, et le caillot très friable.

Les recherches sur sa teneur en hémoglobine n'ont pas encore été tentées.

J'ai eu l'occasion de faire quelques numérations globulaires dans plusieurs cas bénins, moyens et graves.

Les hématies ne sont pas diminuées de nombre dans les cas bénins et moyens ; donc, pas d'anémie appréciable. Dans les cas graves, mortels, l'anémie est, au contraire, très marquée, et le chiffre des globules rouges peut descendre à 1 million par mmc.

En même temps, les globules rouges sont déformés en poikylocytose ; ils prennent mal les colorants, notamment l'éosine.

La leucocytose, même dans les formes bénignes, est considérable. Voici quelques exemples correspondant à plusieurs degrés de gravité :

Forme bénigne. .	31 000 leucocytes.	
	P = 76	p. 100
	M = 18,5	—
	L = 4,5	—
	E = 1	—
Forme moyenne.	55 000 leucocytes.	
	P = 74	p. 100
	M = 20,5	—
	L = 3,5	—
	E = 1	—
Forme grave . .	50 000 leucocytes.	
	P = 58	p. 100
	M = 29,5	—
	L = 10,5	—
	E = 1	—

La formule leucocytaire de la dysenterie bacillaire est donc une formule de polynucléose. Cette polynucléose se montre à un degré accusé, même dans les formes bénignes. Elle décroît au fur et à mesure que la maladie marche vers la guérison. Dans les formes graves elle existe encore

au début; mais, quand les moyens de défense organique s'épuisent, et que l'affection s'achemine vers l'issue fatale, l'hypopolynucléose se montre alors, pour laisser place à la mononucléose (lymphocytes surtout). En aucun cas, il n'existe d'éosinophilie. Cette dernière constatation mérite d'être mise en opposition avec ce que le sang des dysentériques amibiens nous montrera.

La circulation sanguine peut être envahie par des germes d'association secondaire, qui provoquent, pour leur compte, de véritables septicémies. Dans certaines formes graves, j'ai rencontré l'entérocoque, le bacille pyocyanique, le colibacille. L'absence du bacille dysentérique est la règle.

Système nerveux. — Le système nerveux, central et périphérique, peut être atteint.

Les centres nerveux sont parfois le siège d'abcès consécutifs à la thrombose des sinus (Laveran). Il s'agit alors d'infections associées. Mais l'encéphale, le mésocéphale, la moelle peuvent présenter des altérations dont la cause directe est le poison dysentérique lui-même; ce sont des foyers de ramollissement, développés surtout au niveau de la substance grise de ces diverses portions; on a sous les yeux les altérations connues de la polioencéphalite ou de la poliomyélite. Le microscope révèle l'atrophie des éléments nobles de l'axe gris, la nécrose complète du tissu, avec l'interruption des fibres à myéline.

Ces foyers peuvent être multiples, et intéresser les diverses portions de l'axe gris. Une observation de Roger et Damaschino[1] montrait, au niveau de la moelle, un foyer siégeant sur le côté gauche du renflement cervical, et deux autres occupant le renflement lombaire, l'un dans sa partie droite, l'autre dans sa partie gauche.

Ainsi que l'a démontré l'expérimentation[2], le bacille dysentérique est étranger à la production de ces lésions; la toxine dysentérique seule en est responsable.

Aucun examen histologique n'a révélé de lésions de

1. ROGER et DAMASCHINO. *Soc. de Biologie*, 1871.
2. DOPTER. *Annales de l'Institut Pasteur*. Juin 1905.

dégénérescence wallérienne au niveau des nerfs périphériques atteints de névrite. Cette altération est fort vraisemblable : la névrite dysentérique ne paraît pas se comporter autrement que les névrites toxiques connues; de plus, la toxine dysentérique injectée au niveau du sciatique de cobaye montre cette lésion microscopique dans toute son évidence[1].

ALTÉRATIONS GANGRENEUSES

Les altérations gangreneuses qui compliquent le processus dysentérique siègent au niveau du gros intestin, mais elles s'étendent parfois aux dernières portions de l'intestin grêle. Elles surviennent habituellement dans les formes aiguës; la forme chronique n'en est toutefois pas exempte.

Pour être plus fréquente en certaines régions, la gangrène humide n'est pas de nature à imposer la description d'une forme spéciale de dysenterie; nous verrons, d'ailleurs, qu'elle peut compliquer au même titre les lésions bien spéciales de la dysenterie amibienne; elles se surajoutent au processus dysentérique initial, mais elles ne présentent aucun caractère spécifique.

Ce qui frappe, dès l'ouverture de l'intestin, c'est son contenu sanieux, rouge brunâtre, voire même noirâtre, horriblement fétide, où nagent des lambeaux grisâtres ou noirs de muqueuse sphacélée, libres ou adhérents encore à la paroi intestinale. A côté des altérations décrites précédemment de larges eschares se montrent, molles, grises ou hémorrhagiques, habituellement circonscrites par un sillon, puis un bourrelet très hypérémié. Une fois éliminées, elles laissent place à des ulcérations énormes, à bords friables, de teinte variable, grise ou verdâtre, à fond tomenteux, hémorrhagique, creusant profondément dans l'épaisseur de la paroi qui présente une friabilité particulière. A la coupe, les tuniques sont très tuméfiées, vascularisées, souvent envahies, surtout la sous-muqueuse, par un exsudat purulent que l'on fait sourdre à la pression, et qui décolle la muqueuse sur une grande étendue; de là, ces vastes lambeaux

qui s'éliminent d'un bloc pour tomber dans la lumière intestinale.

Les lésions de gangrène humide peuvent envahir toute l'étendue de la surface intestinale ; elles masquent ainsi les lésions dysentériques pures ; on peut les voir limitées à certaines portions.

Les remarquables travaux de Kelsch et Kiener[1] ont fait connaître les caractères histologiques des altérations gangreneuses de la dysenterie. Rien n'y saurait être ajouté actuellement ; quelques mots suffiront pour les rappeler. La lésion initiale se montre sous la forme d'une plaque isolée ; son aspect est variable suivant la zone où on l'observe.

Dans la région la plus centrale de cette plaque, la gangrène a envahi habituellement la muqueuse et une grande partie de la sous-muqueuse. Cette portion ainsi atteinte « se présente sous forme d'une substance molle, absolument réfractaire aux agents colorants, et parsemée de fines granulations pigmentaires noires. On n'y reconnaît aucune trace d'organisation, mais seulement quelques tronçons de vaisseaux sanguins, reconnaissables à la couleur sombre de leur contenu, et çà et là des nappes de globules sanguins épanchés dans le tissu... Dans ce magma, la muqueuse ne se distingue de la sous-muqueuse que par une consistance un peu plus ferme, et par la configuration du réseau vasculaire dont on voit encore quelques vestiges. La sous-muqueuse est si ramollie que, par place, elle s'est dissociée pendant les manœuvres de la préparation. »

La zone moyenne de la plaque gangrenée montre au niveau de la muqueuse des « culs-de-sac glandulaires étroits, à cellules flétries, réfractaires au carmin et à l'hématoxyline, sans noyau, opaques et grisâtres. Le stroma est infiltré de leucocytes peu distincts et décolorés, et renferme des tronçons de vaisseaux dilatés et gorgés de sang. A mesure qu'on se rapproche de la portion centrale, ces divers éléments deviennent indistincts et se confondent en une masse amorphe où persistent seulement des vestiges des vaisseaux thrombosés. »

1. Kelsch et Kiener. *Maladies des pays chauds.*

La sous-muqueuse n'est plus représentée que par un tissu lâche, friable, œdématié, où les faisceaux conjonctifs sont considérablement élargis, difficilement colorables par les divers réactifs et parsemés de petits granules noirs « caractéristiques de la gangrène ». Les cellules conjonctives sont globuleuses, pâles, vasculaires, dépourvues de noyaux. Les interstices des faisceaux sont comblés par des hématies et des leucocytes. Au milieu de ce tissu mortifié, siègent « des foyers de ramollissement constitués par une agglomération de leucocytes décolorés et gangreneux avec une fonte complète de la charpente fibreuse ». Ces foyers ramollis peuvent être considérables et envahir une assez grande étendue de la sous-muqueuse qui se transforme en véritable putrilage.

Quant à la région la plus externe, son aspect varie suivant que le processus est en voie d'extension, ou que l'eschare est sur le point de s'éliminer.

Dans le premier cas, la transition entre les deux zones se fait d'une manière insensible ; dans le second, la démarcation est plus tranchée ; la muqueuse forme un bourrelet où ses éléments sont atteints des lésions gangreneuses à leur degré le plus minime ; elles sont accompagnées d'altérations inflammatoires réactionnelles : congestion, hémorrhagies, etc.

Enfin le microscope décèle, au niveau de ces portions de tissu mortifié, des germes de toute sorte et en grande abondance.

Quand l'eschare est éliminée, elle laisse place à une large ulcération à fond tomenteux, friable, purulent, à bords souvent décollés par la fonte progressive et extensive de la sous-muqueuse. Sa profondeur est variable suivant les cas, mais habituellement la perte de substance ne reste pas superficielle, elle envahit la sous-muqueuse jusque dans les couches les plus voisines de la tunique musculaire.

Les caractères histologiques de ces plaques de gangrène humide diffèrent donc essentiellement de ceux que revêt la nécrose sèche, dite nécrose de coagulation, qui seule est en cause dans le processus dysentérique proprement dit. Il est vrai ue sur certains ulcères on peut, comme l'ont observé

Kelsch et Kiener, constater l'association des deux modes de nécrose; mais la nécrose sèche est la lésion primordiale au niveau de laquelle la gangrène vient s'implanter.

Signalons en dernier lieu que la gangrène humide du gros intestin, quoique lésion locale, contribue néanmoins à développer de nouvelles infections secondaires dont l'organisme entier peut avoir à souffrir. C'est en pareil cas, en effet, que l'on observe tout particulièrement des septicémies causées par des germes divers, de même encore des pyohémies avec des abcès multiples qui se disséminent dans tous les organes, après avoir franchi les larges brèches ouvertes dans le gros intestin.

EXPLICATION DES PLANCHES

PLANCHE IX. — PIÈCES MACROSCOPIQUES.

Fig. 1. — Dysenterie suraiguë. Gros intestin (région cæcale) tuméfié, œdématié, boursouflé, avec hyperémie intense. Follicules clos très abondants faisant saillie sous la muqueuse. Fausses membranes diphtéroïdes, écailleuses, effritées en leur milieu, laissant voir le début des ulcérations.

Fig. 2. — Dysenterie aiguë. Gros intestin (région cæcale). Œdème. Hyperémie modérée; en certains points, piqueté hémorrhagique abondant. Ulcérations nombreuses, plates, superficielles. Fausses membranes diphtéroïdes.

PLANCHE X. — VÉRICK. OBJ. 0. OC. 2.

Vue d'ensemble du gros intestin dysentérique avec ulcération typique en son début. Muqueuse nécrosée, ulcère en un point, par élimination d'une portion de muqueuse mortifiée. Bords nécrosés; fond plat, superficiel, très vasculaire. Sous-muqueuse considérablement œdématiée. Celluleuse très vascularisée, congestionnée à l'excès. Vaisseaux entourés de manchons leucocytaires très denses.

PLANCHE XI. — LÉSIONS MICROSCOPIQUES DU STADE PRÉ-ULCÉRATIF. NÉCROSE INITIALE DE LA MUQUEUSE.

Fig. 2. — Vérick. Obj. 2. Oc. 2. Nécrose complète de la partie surperficielle de la muqueuse. Celle-ci est transformée en dentelle. Au-dessous, destruction glandulaire en son début (*gl*); nécrose des éléments migrateurs Congestion vasculaire; début d'ulcère par mortification progressive de tous les tissus de la muqueuse. ***Muscularis mucosæ*** (*m. m.*) infiltrée; sous-muqueuse (*s. m.*) œdématiée et congestionnée.

Fig. 1. — Vérick. Obj. 4. Oc. 3. — Nécrose de la muqueuse à divers degrés. Destruction des glandes (*g*); envahissement des culs-de-sac par les leucocytes. A la surface, une portion de la muqueuse est abrasée; au-dessous, envahissement de cette membrane par une couche épaisse de leucocytes dégénérés, véritables globules pyoïdes. Ces derniers infiltrent les parties profondes pour former un magma où la structure de la muqueuse devient méconnaissable. État réticulé du tissu interstitiel. *Muscularis mucosæ* (*m. m*) envahie par les éléments migrateurs; sous-muqueuse (*s. m*) infiltrée, œdématiée.

PLANCHE XII. — VÉRICK. OBJ. 6. OC. 2.

Lésions microscopiques du stade préulcératif. Nécrose progressive de la muqueuse.

Dépouillement de la muqueuse par nécrose progressive de l'infiltration leucocytaire.

Fonte de ces éléments laissant voir, une fois disparus, des glandes soit atrophiées, soit réduites à l'état de squelette, et vides de leur contenu (*g*). Paroi vitreuse des vaisseaux, et dans l'intervalle un tissu réticulé, presque incolore.

La *muscularis mucosæ* a disparu, il n'existe plus de limite entre la muqueuse et la sous-muqueuse. La sous-muqueuse est infiltrée et congestionnée à l'excès. Vaisseaux entourés de manchons leucocytaires denses. Parois vasculaires infiltrées, avec gonflement et desquamation de l'épithélium. Hémorragies interstitielles.

Lymphatiques dilatés avec état globuleux des cellules endothéliales (*l*).

III

LE SANG ET LES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES DU LAPIN

APRÈS LES INJECTIONS INTRAVEINEUSES D'ARGENT COLLOÏDAL

PAR MM.

Ch. ACHARD et P. Émile WEIL

A la suite de Crédé qui, étudiant l'action thérapeutique de l'argent et des sels d'argent, mit en usage vers 1897 le collargol, forme allotropique de l'argent, découvert par Carey-Lea, de nombreux médecins y eurent recours, ainsi que des vétérinaires. Les résultats obtenus furent les uns très remarquables, les autres insuffisants pour entraîner la conviction.

Des maladies à évolution presque constamment fatale, telles que la septicémie hémorragique chez les chevaux (Dieckerhoff), la dysenterie des veaux (Evers, Stanoff), guérissent après injections intraveineuses de la solution de collargol.

Chez l'homme, Wenckelbach, Klotz avaient obtenu la guérison de cas d'endocardite infectieuse, Fischer, Schragge celle de cas de charbon, quand M. Netter reprit l'étude méthodique de cette médication et en montra les effets favorables dans la plupart des septicémies avec ou sans détermination locale. Après lui, de nombreux auteurs publièrent des observations qui démontraient l'effet salutaire des frictions ou injections intra-veineuses de collargol et même dans certains cas des injections locales (injection intra-rachidienne au cours de méningites suppurées).

Un progrès fut réalisé le jour où l'on put se servir non plus d'argent soluble obtenu par voie chimique (méthode de

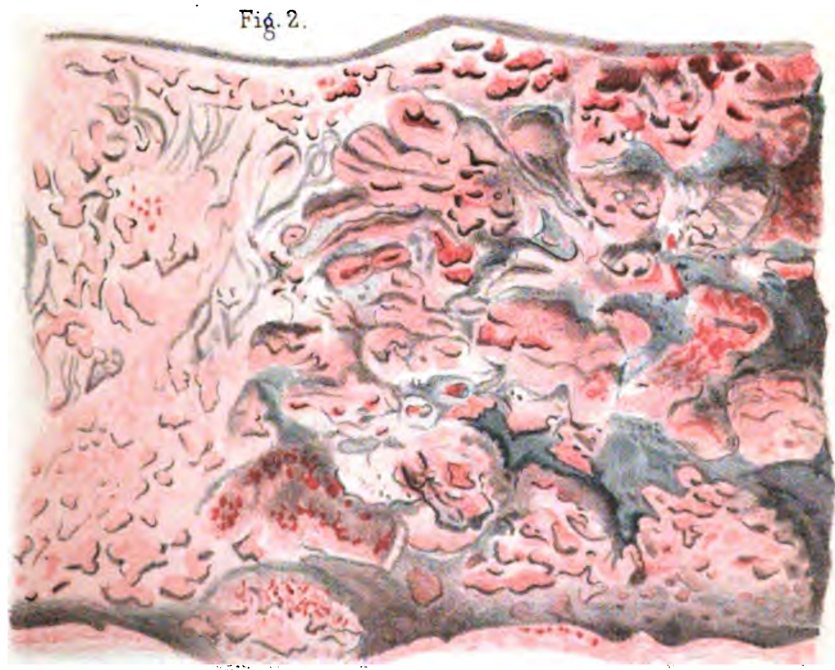
Carey-Lea, de Heyden), et qui, pour certains auteurs, ne serait pas véritablement colloïdal, mais d'une solution d'argent préparée par le courant électrique (méthode de Bredig). En réalité il ne s'agit jamais de solutions véritables, mais de pseudo-solutions, où des grains ultra-microscopiques sont en suspension. Ces solutions colloïdales, à gros ou à petits grains, se montrent plus ou moins actives suivant le volume des grains. Nous avons utilisé celles à petits grains préparées par V. Henri, qui nous ont paru très actives, encore qu'elles encourraient, d'après le Pr Robin, le grave reproche d'être stabilisées et modifiées par des matières organiques.

La réelle efficacité des solutions d'argent colloïdal, et d'autres métaux colloïdaux, dont le Pr Robin vient de faire une étude magistrale, nous a poussés à reprendre au point de vue expérimental le problème de leur mode d'action. Celui-ci en effet n'est pas encore complètement élucidé.

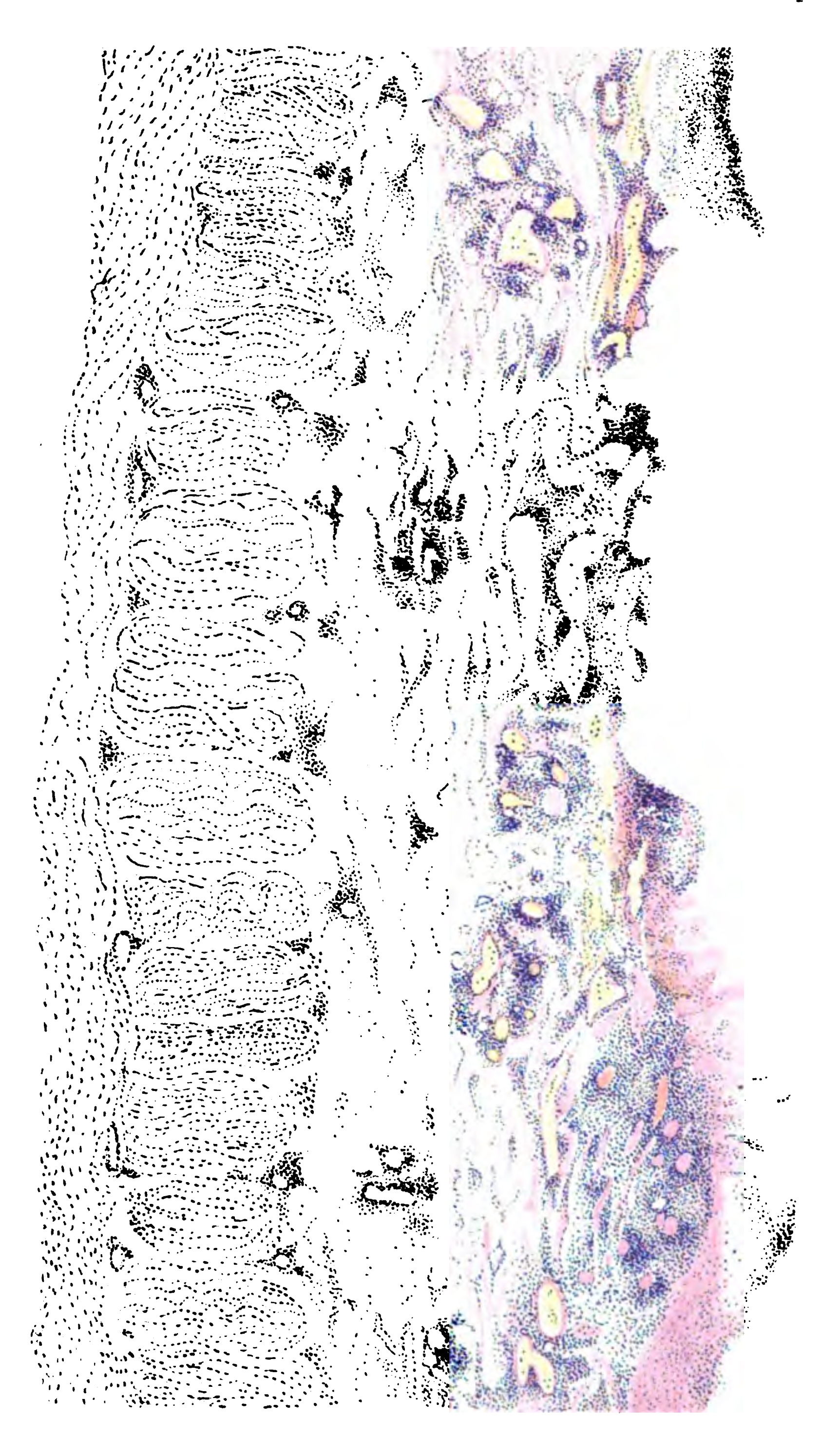
Cliniquement, MM. Robin et Bardet montrèrent que l'injection d'une solution métallique, quel que fût le métal employé, détermine toujours une augmentation des échanges organiques, avec une surproduction d'urée qui peut dépasser 30 p. 100, un accroissement de l'acide urique éliminé qui est parfois triplé et l'apparition croissante d'indoxyle urinaire, enfin une augmentation du coefficient d'utilisation azotée. Parallèlement la température est abaissée dans les pyrexies, et la tension artérielle s'élève. Enfin, avec la collaboration de P. Émile Weil, M. Robin observa que l'injection de ferments métalliques déterminait chez l'homme sain ou malade des modifications des éléments du sang. Celles-ci, faibles sur les globules rouges, sont marquées sur les leucocytes. « Après l'injection survient bientôt une leucolyse à laquelle succède une leucocytose plus ou moins longue et forte, suivie de retour à la normale. La destruction leucocytaire s'opère aux dépens des polynucléaires, et accessoirement aux dépens des lymphocytes. Cependant les grands mononucléaires et les macrophages se montrent avec abondance dans le sang. Secondairement, les polynucléaires reparaissent. Quand le retour à l'état antérieur ou à la nor-

Fig. 1.

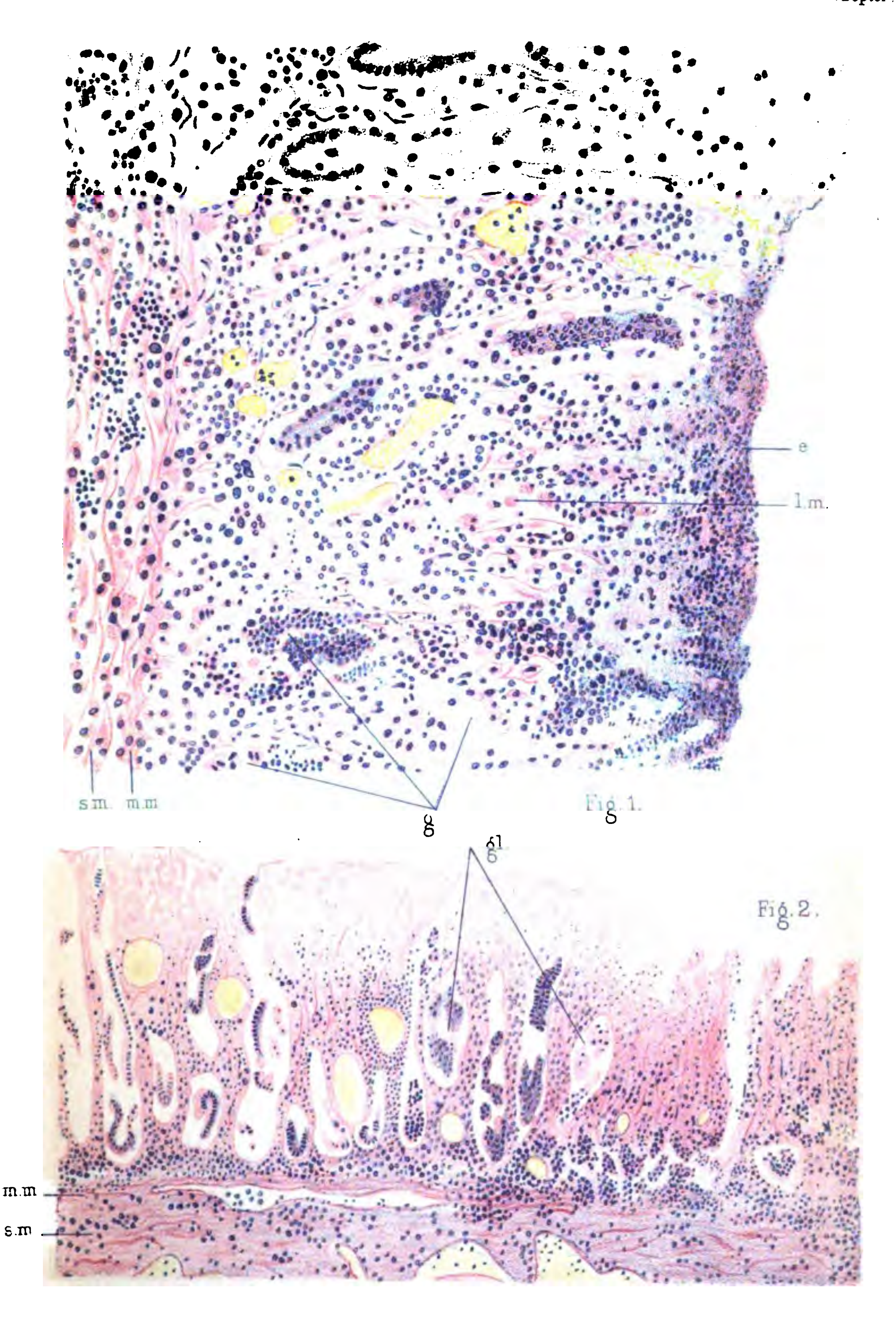
Fig. 2.

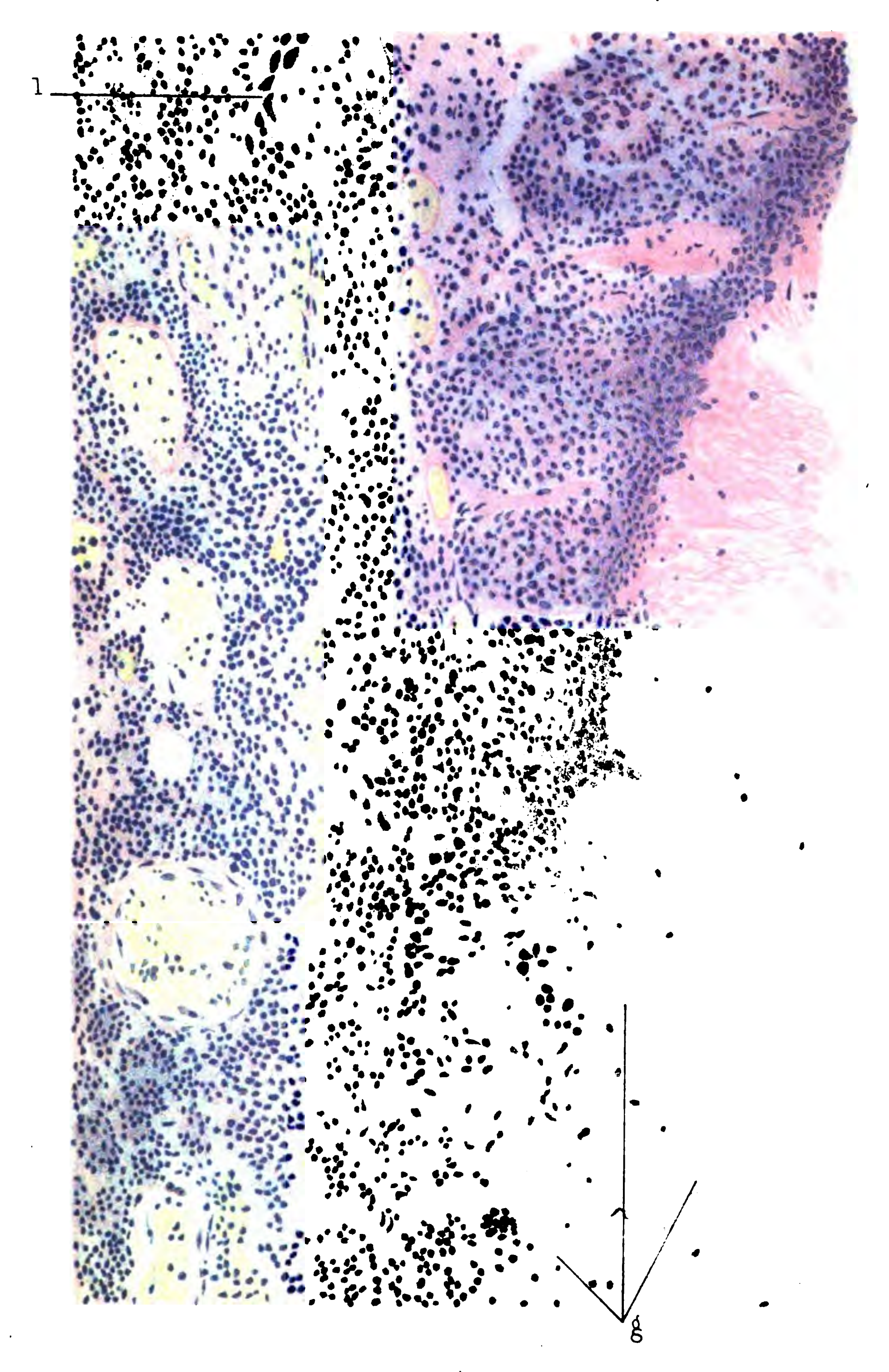


Dr Dopter del.   Masson & Cie éditeurs   V. Roussel



Dr Dopter del. Masson & Cie éditeurs V. Roussel lith.


e
l.m.
s.m.
m.m
g
Fig. 1.
gl
Fig. 2.
m.m
s.m



Dr Dopter del.   Masson & Cie éditeurs   V. Roussel lith.

male survient, il n'est pas rare de voir se produire ou augmenter l'éosinophilie ».

Un élève de M. Robin, M. Raoul de Laire, a pris comme sujet de thèse les variations de la formule hématique sous l'action des ferments métalliques; il a confirmé par de nouveaux examens cliniques et par des observations expérimentales chez le lapin les résultats cités plus haut.

Il nous a paru bon de compléter l'étude des variations sanguines chez l'animal par celle des organes hématopoïétiques. C'était là un travail nécessaire, et qui ne pouvait manquer de donner des éclaircissements sur la question, étant données l'importance et la constance des modifications sanguines provoquées par l'injection d'argent colloïdal.



Technique. — Nous avons injecté dans les veines de quatre lapins adultes de 2k100, 10 centimètres cubes de la solution d'argent colloïdal, préparée par M. Victor Henri. Chez un de nos lapins nous avons suivi les réactions sanguines ; les autres animaux ont été sacrifiés au 3e, au 5e, au 7e jour, le dernier au 10e. Pendant toute la période qu'a duré l'expérience, aucun de nos animaux n'a subi de troubles dans son état général; leurs poids n'ont pas varié. L'argent colloïdal électrique est en effet dépourvu de toxicité, comme l'ont montré MM. Gompel et V. Henri.

Des modifications hématiques profondes ont, comme on le voit sur le tableau ci-dessous, suivi l'injection de la solution d'argent colloïdal. Celles-ci sont semblables à celles qu'ont décrites chez l'homme MM. Robin et P. Émile Weil avec une solution préparée de façon légèrement différente, et à celles qu'a vues chez le lapin M. de Laire. L'injection est suivie d'une hyperleucocytose, à laquelle succède une leucocytose marquée. La leucopénie provient de la destruction tant des polynucléaires que des mononucléaires. La leucocytose est due surtout à une polynucléose neutrophile; sa durée est de cinq jours environ. Après elle, survient une leucocytose mononucléée avec poussée macrophagique et éosinophilie. C'est là un cycle leucocytaire, qu'il n'est pas

exceptionnel de rencontrer dans une série d'états, et en particulier après l'administration de substances médicamenteuses.

LAPIN IV. — **2k,100. Injection intraveineuse**
10cc solution d'argent colloïdal le 10 novembre 1906.

	10 NOVEMBRE avant L'INJECTION.	10 NOVEMBRE 1 HEURE après l'injection.	13 NOVEMBRE	15 NOVEMBRE.	17 NOVEMBRE.	20 NOVEMBRE.
Globules rouges. .	4 950 000	»	4 450 000	3 680 000	3 690 000	3 360 000
Globules blancs. .	5 200	3 000	10 200	8 800	14 400	10 800
Polynucléaires.. .	48,5	51	76	73,5	54	38
Mononucléaires. .	48	43	25	21	45	40,5
Macrophages.. . .	3	5	9	5	1	19,5
Éosinophiles.. . .	0,5	1	0	0	0	2

Chez notre lapin, l'injection a provoqué en outre une diminution notable des hématies; leur nombre est tombé de 5 millions à 3500000 par millimètre cube. C'est là la seule différence qu'il y ait eu dans leurs variations sanguines entre l'homme et l'animal, à la suite des injections argentiques. Son explication peut être cherchée dans l'importance de la dose d'argent injectée (10 centimètres cubes pour 2 kilogr. d'animal), dose énorme si on les rapproche de celles utilisées en médecine humaine (5 centimètres cubes pour un homme de 65 kilogr.).

A l'autopsie de nos animaux, l'aspect macroscopique des différents organes ne nous a jamais paru anormal ; ni le foie, ni les reins ne nous ont semblé altérés ou même congestionnés.

Disons, pour n'y plus revenir, que sur les coupes histologiques des reins, du foie, du corps thyroïde, des capsules surrénales, nous n'avons point constaté d'altérations cellulaires. Par contre, à l'autopsie du lapin sacrifié au 3e jour après l'injection, la moelle des os était rouge vif et proliférée ; dans les suivantes, la prolifération, notable également, ne s'accompagnait plus de congestion. Les rates n'avaient pas

subi d'hypertrophie constatable à l'œil nu, et on ne trouvait point de ganglions tuméfiés dans les cavités splanchniques.

L'examen microscopique des organes hématopoïétiques met en lumière l'importance de leurs réactions.

Moelle des os. — Comme le montre l'examen des frottis et des coupes, faits avec la moelle de la diaphyse fémorale, le tissu a proliféré violemment. Au début la moelle est le siège d'une congestion considérable; les capillaires sont gorgés d'hématies, et la congestion a été assez intense pour avoir produit en un point une hémorragie interstitielle. Cette congestion diminue chez le deuxième lapin pour cesser ensuite. La prolifération de la moelle est totale ; on ne trouve plus sur coupe d'aréoles graisseuses, tout au moins jusqu'au 5e jour; elles reparaissent chez le troisième lapin, et sont assez abondantes au 10e jour. C'est dire que la prolifération cellulaire, importante jusqu'à la fin de l'expérience, a diminué à partir du 5e jour.

Celle-ci porte au début à peu près uniquement sur les mononucléaires neutrophiles, qui forment à eux seuls en quelque sorte la trame du tissu. A partir du 5e jour, les globules rouges nucléés augmentent beaucoup, et désormais se montrent presque aussi abondants que les myélocytes neutrophiles; la plupart sont des normoblastes au repos ou en caryocinèse, la minorité des mégaloblastes. Les mégacaryocytes sont très augmentés de nombre, chez nos quatre animaux, et surtout au 5e et au 7e jour; on les voit volumineux, avec des noyaux bourgeonnants et en division directe. Au 5e jour, ils renferment de nombreuses inclusions cellulaires, globules rouges ou globules blancs. Les éosinophiles, mono- et surtout polynucléés, qu'on trouve en petit nombre dans les premières moelles, se montrent nombreux dans celles du 10e jour. En dehors de la macrophagie, exercée par les mégacaryocytes, on ne constate point dans ces moelles de destruction hématique ou leucocytaire, ni de production de pigment. Il n'y a pas non plus d'altérations vasculaires. Lorsque la végétation cellulaire diminue, à partir du 7e jour, les coupes sont infiltrées par un exsudat albumineux.

Rate. — Les modifications subies parallèlement par la rate, pour être très différentes, ne sont pas moins considérables. L'organe est en pleine réaction fonctionnelle dès le 1er jour. Les corpuscules de Malpighi sont augmentés de nombre et surtout de volume; ils sont transformés en véritables centres germinatifs de Flemming. Ils sont constitués presque uniquement par de gros mononucléaires à noyau clair, à chromatine liquide, souvent en caryocinèse; autour de cette formation, on trouve en bordure un anneau de lymphocytes opaques. Cette transformation des corpuscules en zone de formation lymphatique active, est surtout intense au 3e et au 5e jour, elle diminue au 7e jour, et la rate revient manifestement à l'état quiescent vers le 10e jour, où les corpuscules ont, pour la plupart, repris leur aspect habituel et sont formés de lymphocytes opaques.

La pulpe, légèrement congestionnée au début, cesse bientôt de l'être. Les travées de Billroth sont constituées par des mononucléaires lymphatiques; par place, on trouve une réaction myéloïde, discrète toujours, mais qui va s'accentuant du 3e au 10e jour : les cellules constatées sont surtout des polynucléaires et des mononucléaires neutrophiles, quelques polynucléaires éosinophiles et de rares hématies nucléées. Parallèlement, on voit les cellules du réticulum pulpaire se mobiliser, et devenir plus nettes du 3e au 10e jour; mais la fonction macrophagique ne commence à s'exercer qu'au 7e et au 10e jour. Chez le dernier lapin, la destruction cellulaire, discrète chez les premiers, devient intense : les sinus sont chez lui bourrés de macrophages, qui renferment des globules rouges, des leucocytes polynucléés, des fragments de noyaux picnotiques, du pigment. Ces débris cellulaires se retrouvent également dans les travées, englobés ou libres. Pas plus que dans la moelle osseuse, il n'y a d'altérations cellulaires ni de lésions vasculaires.

Thymus. — Nous n'avons point étudié les modifications subies par les ganglions ou le tissu lymphoïde intestinal ; ils n'étaient macroscopiquement pas apparents ni modifiés, Mais les réactions du thymus peuvent, jusqu'à un certain point, combler cette lacune.

Le thymus a subi des modifications comparables à celles de la rate. Les lobules thymiques, au lieu d'être formés uniquement par des lymphocytes opaques, sont constitués dans leur plus grande partie chez les premiers lapins par des zones de mononucléaires clairs à gros noyau clair prenant la presque totalité de la cellule ; ce sont des lymphocytes en état de prolifération. A la périphérie, on constate en outre une infiltration notable de myélocytes mononucléés neutrophiles et éosinophiles ; les éosinophiles adultes et les mastzellen sont nombreux, et peut-être plus qu'ils ne le sont normalement. Les cellules du réticulum sont également plus visibles. Ces modifications, surtout marquées chez le premier lapin, vont en s'atténuant chez les autres, pour cesser chez le dernier, dont l'organe est revenu à l'état de repos. Chez cet animal, on trouve par contre les corpuscules de Hassall très nombreux et probablement modifiés.

En résumé, l'injection intraveineuse de la solution colloïdale d'argent a provoqué de grosses réactions des organes hématopoïétiques et du sang. On retrouve ici le parallélisme qu'on est habitué de trouver dans ces modifications. A la suite de l'injection, le sang subit de courtes altérations, consistant d'abord en une destruction cellulaire passagère, puis une forte rénovation cellulaire. Celle-ci est une leucocytose totale avec prédominance de la polynucléose, à laquelle fait suite la macrophagie et l'éosinophilie. La leucocytose polynucléée est produite par la végétation médullaire, si marquée chez nos premiers lapins, complétée accessoirement par la transformation myéloïde de la rate et du thymus.

Quant à la rate, non seulement elle détruit tardivement les leucocytes et les hématies usés, et est responsable de la macrophagie tardive, qui précède le retour des organes hématopoïétiques à l'état quiescent, mais encore, au début, comme le thymus, elle végète pour son propre compte, et met en circulation de nombreuses cellules lymphatiques nouvelles.

Le cycle réactionnel entre la moelle osseuse et la rate, si bien étudié par M. Dominici en ses divers travaux, se révèle ici dans ses grandes lignes, avec l'antagonisme fonc-

tionnel entre les tissus myéloïde et lymphatique. Mais le point particulier, qu'il faut mettre en lumière, c'est qu'au début, tandis que la moelle réagit violemment par une prolifération myéloïde, la rate réagit avec autant d'intensité par une prolifération lymphatique.

Toutes ces réactions, étant d'ailleurs purement fonctionnelles, ne s'accompagnent d'aucune lésion, et permettent le retour des organes au repos, sans laisser aucun désordre; il semble donc que le collargol agisse sur l'organisme en exaltant dans son ensemble le fonctionnement des organes hématopoïétiques. L'efficacité non douteuse des solutions colloïdales proviendrait donc de ce pouvoir d'exaltation fonctionnelle des organes normalement chargés de la défense organique, et qui jouent un rôle aujourd'hui bien élucidé dans la production de l'immunité spontanée ou acquise.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES

Lapin I. 2^{kg},100. Injection intraveineuse de 10 cc. de la solution d'argent colloïdal de V. Henri. On le sacrifie le 3e jour.

A l'examen macroscopique, on ne constate, lors de l'autopsie, aucune apparence anormale des organes, sauf une congestion notable de la moelle osseuse, qui est très rouge.

Examen microscopique. — *Moelle des os.* Les coupes permettent de constater une congestion considérable du tissu ; les capillaires sont gorgés de sang, et par places la congestion a été jusqu'à causer des hémorrhagies interstitielles. La moelle a subi d'autre part une prolifération cellulaire intense ; il n'y a plus trace d'aréoles graisseuses; mais la coupe est formée uniquement de cellules. Celles-ci sont presque uniquement des mononucléaires neutrophiles, des hématies nucléées normoblastiques et des globules rouges. Les mégacaryocytes sont abondants et semblent augmentés de nombre. Aucune lésion destructive ; pas d'altération leucocytaire, pas de pigments. Il semble qu'on trouve dans les leucocytes des granulations brunâtres, qui proviennent du collargol (?).

Rate. La rate n'était macroscopiquement ni augmentée de volume ni congestionnée. Elle est cependant en état de vive réaction. Les corpuscules de Malpighi sont hypertrophiés. Ils sont formés par un centre volumineux, clair, entouré d'un anneau foncé. Le centre est constitué par des mononucléaires lymphatiques à noyau clair, l'anneau par des lymphocytes opaques. La pulpe est légèrement congestionnée. Les cellules du réticulum sont augmentées de nombre et de volume ; c'est là un début de mobilisation des macrophages ; mais on ne trouve point

de macrophagie ni dans les tissus ni dans les vaisseaux. Les polynucléaires neutrophiles sont nombreux dans les cordons de Billroth, les mononucléaires neutrophiles rares; en outre on trouve quelques éosinophiles, mais aucune hématie nucléée. Il n'y a point de destruction hématique ou leucocytaire. Peut-être les leucocytes polynucléés renferment-ils des granulations argentiques?

Thymus. Les lobules thymiques ont subi une transformation myéloïde. Autour d'îlots lymphatiques, formés de cellules mononucléées à noyau clair, et non de globulins, on trouve une infiltration considérable de mononucléaires neutrophiles granuleux, mêlés à un grand nombre d'éosinophiles mononucléés et polynucléés, et de mononucléaires et polynucléaires basophiles, enfin à des hématies nucléées. Dans ces zones myéloïdes, les masses plasmodiales ont réagi, sans que les cellules macrophagiques en soient détachées. L'organe n'a point subi de congestion notable ; on ne constate point de corpuscules de Hassall.

LAPIN II. 2^{kg},100. Injection intraveineuse de 10 cc. de la même solution de collargol. On le sacrifie au 5e jour.

A l'autopsie, pas de modifications macroscopiques des organes.

Moelle des os. La moelle est en pleine prolifération cellulaire; elle est moins congestionnée que la précédente. La prolifération porte surtout sur trois espèces cellulaires : les mononucléaires neutrophiles (avec formes de transition), les mégacaryocytes, et les hématies nucléées. Les mononucléaires non granuleux et les éosinophiles sont beaucoup plus rares. Les hématies nucléées sont surtout des normoblastes, quelques-unes sont en état de division directe, et beaucoup renferment des inclusions cellulaires (globules rouges et leucocytes). En dehors d'eux, il n'y a point de destructions cellulaires, ni de macrophagie. On trouve un exsudat albumineux intercellulaire.

Aucune lésion cellulaire ou vasculaire dans le tissu.

Rate. L'organe n'est point le siège de congestion, ni hypertrophié. Les follicules de Malpighi sont transformés comme chez le lapin n° 1, en centres germinatifs de Flemming, mais de façon moins intense. Aucune lésion vasculaire, cellulaire ou interstitielle. Mobilisation des cellules conjonctives pulpaires, avec début de macrophagie. Les polynucléaires en pycnose sont assez nombreux, ainsi que les noyaux libres. La transformation myéloïde de l'organe est quasi nulle : rares hématies nucléées.

LAPIN III. — 2^{kg},050. Injection intra-veineuse de 10 cc. de la solution d'argent colloïdal de V. Henri. On le sacrifie au 7e jour.

Les viscères ne présentent, à l'autopsie, aucune particularité macroscopique.

Examen microscopique. — Moelle des os. La moelle est moins rouge et moins proliférée que chez les deux premiers lapins. On retrouve à la coupe beaucoup plus d'aréoles graisseuses, et un exsudat albumineux

assez marqué. La congestion vasculaire est minime. La prolifération cellulaire est due à la présence des myélocytes neutrophiles avec formes de transition vers les polynucléaires adultes, plus nombreux. Les éosinophiles mononucléés et polynucléés sont plus richement représentés. Les mégacaryocytes sont extrêmement abondants, de même que les globules rouges nucléés. Pas de destruction cellulaire, pas de pigments, pas de lésions vasculaires.

Rate. La rate n'est point congestionnée, ni hypertrophiée. Les corpuscules de Malpighi sont un peu plus volumineux que normalement, mais commencent à entrer en quiescence ; tous n'ont pas l'aspect clair de centres germinatifs, comme chez les deux premiers lapins.

Les plasmodes pulpaires sont plus évidents que normalement, mais il n'y a pas de macrophagie active. On trouve la pulpe infiltrée de polynucléaires et d'éosinophiles, et de rares hématies nucléées. Destruction légère de polynucléaires et d'hématies. Pas de lésions vasculaires.

Thymus. L'organe commence à rentrer dans l'état de repos. C'est un tissu lymphoïde, non congestionné, avec peu de mononucléaires clairs, mais de nombreux éosinophiles mononucléés et polynucléés. Les corpuscules de Hassall y sont assez nombreux.

LAPIN IV. — 2kg,100. Injection intra-veineuse de 10 cc. de la solution d'argent colloïdal de V. Henri. On le sacrifie au 10e jour.

A l'examen macroscopique, les viscères paraissent sains.

Examen microscopique. — Moelle osseuse. La prolifération de la moelle a notablement diminué, et une grande partie du tissu est constituée par des aréoles graisseuses. Il n'y a point de congestion. Les cellules qui le forment sont, comme chez les animaux précédents, des mononucléaires et des polynucléaires granuleux neutrophiles, des mégacaryocytes, et des globules rouges nucléés. Ceux-ci sont particulièrement nombreux. Éosinophilie légère. Il n'y a ni lésions vasculaires, ni altérations cellulaires.

Rate. La rate n'est ni hypertrophiée, ni congestionnée. Les corpuscules de Malpighi, légèrement augmentés de volume, retournent à l'état de repos, pour la plupart. Par contre, on constate dans la pulpe et dans les tissus une réaction macrophagique des plus vives ; grosse destruction cellulaire traumatique et leucocytaire, débris cellulaires et pigment libres ou englobés. Dans certains points, mais non partout, îlots de réaction myéloïde importants avec normoblastes et myélocytes neutrophiles.

Thymus. L'organe est revenu au repos ; on n'y trouve que des lymphocytes opaques ; il n'y a plus de zones de mononucléaires clairs, ni de réaction myéloïde. Par contre, les corpuscules de Hassall sont nombreux, et on voit beaucoup de macrophages.

IV

PLIS MUQUEUX DE L'APPENDICE

PAR MM.

M. WEINBERG et **R. Stenhouse WILLIAMS**

(LABORATOIRE DE M. METCHNIKOFF A L'INSTITUT PASTEUR)

Dans une communication faite l'année dernière à la Société de Biologie[1], l'un de nous a montré que les singes inférieurs, privés, dans la plupart des cas, de l'appendice vermiculaire, possèdent parfois cet organe qui se présente cependant avec certains caractères particuliers. Ainsi, par exemple, il est court et relativement plus large que l'appendice des anthropoïdes ou celui de l'homme.

Mais une particularité qui nous intéresse surtout est que la muqueuse de l'appendice des singes inférieurs montre sur toute sa longueur des plis réguliers allant du fond de l'extrémité libre vers l'orifice cæcal. Ces plis remplissent la plus grande partie du canal de l'appendice et arrivent dans certains endroits au contact les uns des autres.

La muqueuse appendiculaire chez les anthropoïdes et chez l'homme est généralement lisse. Cependant, dans certains cas sa surface est mamelonnée. On trouve souvent cet aspect mamelonné de la muqueuse dans les appendices enlevés chirurgicalement. Cela s'explique par la contraction

1. M. Weinberg, « De l'existence de l'appendice chez les singes inférieurs. » *C. R. de la Société de Biologie*, 1906, p. 844-845.

énergique des couches musculaires qui survient aussitôt après l'extirpation de l'organe.

Cette disposition de l'appendice n'a rien de commun avec les plis de la muqueuse qu'on trouve dans d'autres points du tractus intestinal.

Cependant, nous avons montré[1] qu'on peut trouver dans l'appendice humain de véritables plis muqueux.

Pour cela, il faut inciser l'appendice en suivant le bord mésentérique. Si pour des raisons spéciales on ne veut pas fendre en long l'appendice, il faut pratiquer des coupes sagittales des morceaux de l'organe qui seules permettront de constater l'existence des plis.

Nous avions examiné à cet effet 118 appendices et sur ce nombre 18 ont présenté des plis muqueux dont l'existence ne peut être mise sur le compte d'une contraction de l'organe ni sur celui de l'inflammation.

Depuis notre note à la Société de Biologie, nous avons réuni d'autres observations qui confirment nos premières constatations. Cela nous permet de donner ici une description plus détaillée de cette particularité de la muqueuse appendiculaire, laquelle joue, d'après nous, un rôle important dans la topographie des lésions inflammatoires de l'organe en question.

Nous joignons à ce travail un certain nombre de dessins afin de permettre au lecteur de se rendre mieux compte des caractères que peuvent présenter ces plis.

***

L'appendice dont l'aspect macroscopique est représenté par la fig. 1 provient du soldat N..., opéré par M. le docteur Moty le 16 janvier 1907.

Voici en quelques lignes son observation clinique.

N. A. Martial, 22 ans, tourneur sur bois à Somm. (Meuse), soldat au 15e d'infanterie, entré le 17 janvier à l'hospice mixte de Saint-Michel pour appendicite.

Cet homme a suivi un régime végétarien mitigé. La première attaque

1. *C. R. de la Société de Biologie*. 1907. p. 40-42.

d'appendicite a eu lieu il y a six ans, avec fièvre. Le malade est resté huit jours au lit.

La deuxième crise, de durée très courte, a eu lieu il y a 5 ans.

La troisième crise a éclaté en novembre 1906 et n'a duré également que quelques jours.

Dans l'intervalle des attaques, la diarrhée sans cause apparente succédait à des périodes de constipation.

Au mois de janvier, le malade est pris de nouveau.

A la palpation de l'abdomen, on trouve un petit noyau d'induration dans la fosse iliaque droite.

Le malade est opéré le 16 janvier 1907 à la cocaïne.

On trouve facilement l'appendice qu'on isole et résèque au thermocautère.

Les suites opératoires sont très bonnes; le soldat sort de l'infirmerie le 6 février.

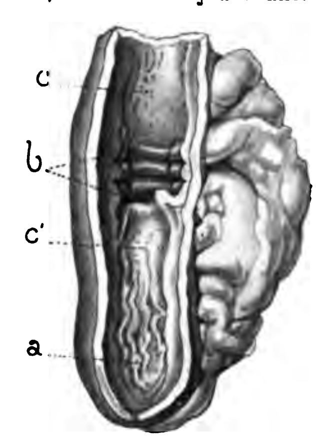


Fig. 1. — On voit en *a* une série de plis longitudinaux très minces qui s'atténuent en s'éloignant de l'extrémité libre de l'appendice.
Au niveau du tiers moyen de l'appendice, en *b*, on constate deux rangées opposées de trois plis transversaux dont les bords rapprochés rétrécissent notablement la lumière de l'appendice.
La muqueuse du tiers supérieur (*c*) est tout à fait lisse.
La muqueuse située immédiatement au-dessous des plis transversaux est également lisse sur une petite étendue.

L'appendice réséqué est gros, congestionné, long de 6 centimètres.

L'ayant incisé le long de son méso, nous constatons que sa muqueuse, au lieu d'être lisse, présente à différentes hauteurs de l'organe des plis irrégulièrement disposés. Ainsi, les plis, qu'on trouve vers l'extrémité libre de l'appendice, sont parallèles au grand axe de l'organe et s'atténuent considérablement en remontant vers le tiers moyen de celui-ci où ils finissent par disparaître complètement.

Un peu au-dessus du tiers moyen se trouvent trois gros plis transversaux occupant en largeur presque la moitié de la circonférence du canal intestinal à ce niveau. Ces plis font face à une rangée d'autres plis qui se trouvent sur la paroi opposée.

Cette disposition de la muqueuse rétrécit considérablement le canal appendiculaire.

Au-dessus de ce rétrécissement, la cavité de l'appendice reprend ses dimensions normales. A ce niveau la muqueuse est tout à fait lisse jusqu'à l'embouchure cæcale.

L'examen histologique montre qu'il s'agit d'une appendicite subaiguë avec le maximum de lésions au niveau des plis transversaux de la région moyenne de l'appendice. Dans la partie inférieure de l'appendice où se trouvent des plis longitudinaux, on trouve même des lésions ulcéreuses de la muqueuse.

Les plis muqueux sont tapissés par une rangée de glandes de Lieberkühn; leur stroma est tantôt fibreux, tantôt contient du tissu lâche. Les follicules lymphatiques sont très nombreux et reliés par des placards d'infiltration leucocytaire.

La figure 2 représente la coupe sagittale comprenant 22 millimètres de l'extrémité libre de l'appendice réséqué au soldat B... (22 février 1904) ayant souffert d'appendicite à répétition.

A l'examen de cette coupe colorée par la méthode de Van Gieson qui met bien en évidence les couches musculaires et colore en rouge vif la sous-muqueuse, on constate déjà à l'œil nu que la cavité appendiculaire est obstruée par de nombreux plis de la muqueuse. Ces derniers sont irréguliers comme longueur et font une saillie de 1 à 2 millimètres. Les plis des parois opposées se rapprochent à leurs extrémités et arrivent même au contact dans la partie supérieure de la coupe.

Lorsqu'on examine la même préparation au microscope, il est aisé de reconnaître que chaque pli muqueux possède son stroma conjonctif fibreux qui se continue à la base du pli avec le tissu fibreux de la sous-muqueuse. Ce stroma renferme tantôt du tissu adipeux, tantôt en est complètement dépourvu. C'est justement la texture fibreuse de beaucoup de ces plis qui montre que les plis en question ne sont pas le résultat de la contraction musculaire survenue après la résection de l'appendice.

Chaque pli est tapissé par une couche régulière de glandes de Lieberkühn. Il contient également dans son

épaisseur des follicules lymphatiques. Ces derniers sont parfois plusieurs et se disposent tantôt sur les deux versants du pli, tantôt à son sommet.

On constate sur la même coupe des lésions chroniques d'appendicite et de péri-appendicite. La muqueuse montre par places des foyers d'infiltration leucocytaire; la sous-muqueuse est épaissie, sclérosée, le péritoine est également épaissi et présente en certains endroits de vieilles adhérences.

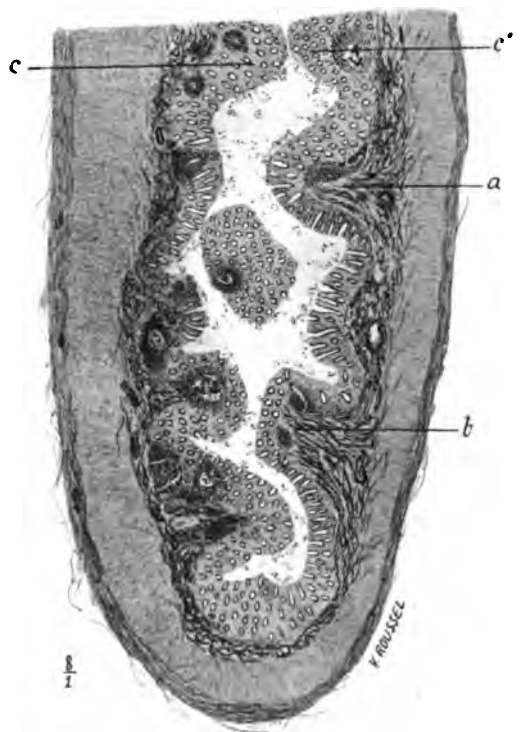


Fig. 2. — Ce dessin représente le tiers inférieur de l'appendice. La muqueuse montre de nombreux plis caractéristiques (*a*, *b*). En *c*, *c'* on voit deux plis qui arrivent presque au contact.

Les figures 3 et 4 se rapportent à une observation très curieuse qui montre que les plis peuvent siéger en n'importe quel point de l'appendice, atteindre une longueur très notable et même se fusionner de façon à faire des ponts muqueux allant d'une paroi de l'organe à l'autre ou bien reliant latéralement des points plus rapprochés de la muqueuse appendiculaire.

Cet appendice que nous devons également à M. le D[r] Moty vient du soldat M..., opéré en décembre 1903. Long de 8 centimètres et dilaté dans son tiers moyen où sa paroi est très amincie, il est cloisonné dans deux points : à 1 centi-

mètre environ de son extrémité libre et à 1 centimètre et demi de son embouchure cæcale.

A l'examen macroscopique, on peut croire qu'il présente deux cavités entièrement closes. En réalité, son canal est seulement considérablement rétréci par des plis et des ponts muqueux. Ces rétrécissements ont cependant suffi pour amener une dilatation considérable de la région moyenne de l'appendice.

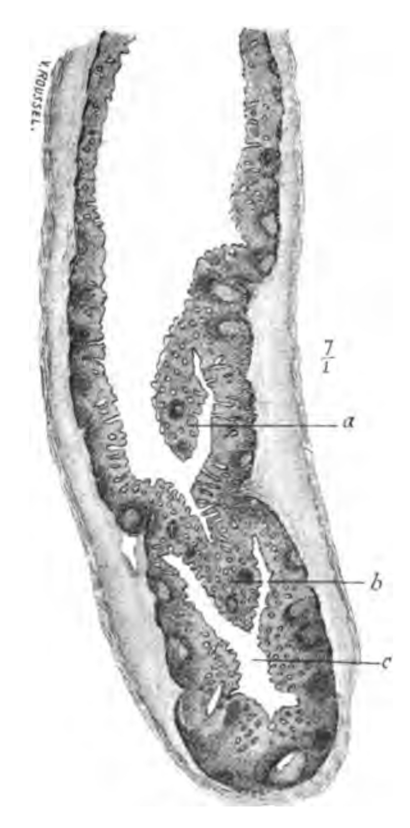


Fig. 3. — Moitié inférieure de l'appendice. On voit en *a* un pli très long descendant vers l'extrémité libre. Plus bas, en *b*, on constate deux plis qui se sont soudés pour former un pont muqueux.

Déjà, à l'examen à l'œil nu des coupes sagittales de l'appendice, on constate l'existence des plis muqueux allant d'une paroi de l'organe à l'autre et paraissant boucher complètement la cavité intestinale.

Cependant, l'étude de cette région par des coupes en série montre que l'oblitération ne s'étend pas à toute la largeur du canal.

Sur certaines coupes on retrouve bien les plis muqueux, mais ces derniers ne s'anastomosent pas et ne font que rétrécir la lumière de l'appendice sans l'obstruer complètement. Il s'agit donc de ponts muqueux latéraux, c'est-à-dire de plis muqueux qui par leur fusion réunissent des points de la muqueuse situés dans la même commissure de l'appendice.

D'autre part, on voit sur les mêmes préparations, au-dessus du premier cloisonnement du canal intestinal, des

plis muqueux très longs, mesurant jusqu'à 4 millimètres. On peut se rendre compte ici qu'un seul pli de la muqueuse peut réduire de moitié le calibre du canal appendiculaire.

La figure 4 représente la coupe sagittale du même appendice passant par la partie supérieure du tiers moyen dilaté, au niveau du deuxième rétrécissement. Cette coupe intéresse en même temps la portion adjacente de l'extrémité cæcale de l'organe restée à peu près intacte.

A ce niveau, le rétrécissement est dû à quelques petits plis, tous situés du même côté de l'appendice, la paroi opposée, comme on s'en rend compte sur ce dessin, est absolument lisse.

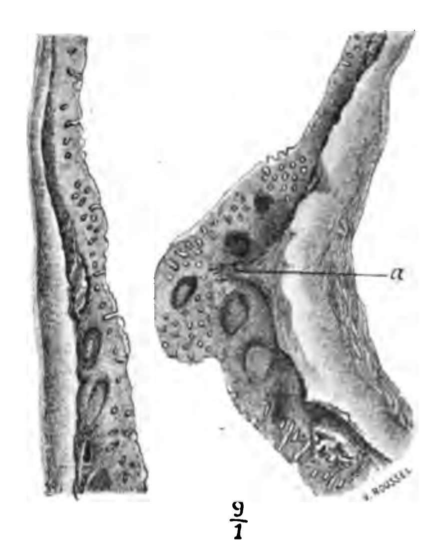


Fig. 4. — Coupe sagittale du tiers moyen de l'appendice. En *a*, un pli unilatéral. Ce pli contient un follicule lymphatique. Les glandes sont coupées un peu obliquement.

A l'examen microscopique, on constate que cet appendice présente des lésions inflammatoires chroniques très intenses. Le maximum de ces lésions se trouve au niveau de la région dilatée. La muqueuse est atrophiée, les follicules lymphatiques aplatis et atrophiés, la sous-muqueuse sclérosée, les couches musculaires considérablement amincies, — tous caractères qui sont assignés à l'appendicite chronique atrophique.

Vers l'extrémité libre, au-dessous du premier cloisonnement, les lésions sont aussi très marquées. Ici, cependant, la muqueuse n'est pas atrophiée, mais entièrement infiltrée par des leucocytes; cette infiltration gagne la sous-muqueuse, à tel point, qu'en certains endroits, on ne retrouve pas de tissu conjonctif sous-muqueux.

Nous pouvons rapprocher de cette observation une autre



Fig. 8. — Coupe sagittale. Deux gros plis (*a*, *b*) contenant, l'un deux, l'autre trois follicules lymphatiques, sont recouverts par une rangée régulière de glandes de Lieberkühn. Au-dessous (*c*) la muqueuse est lisse.

mité libre à l'anse intestinale du voisinage ainsi qu'à la paroi abdominale.

Examiné à l'œil nu, l'appendice réséqué présente un renflement de la grosseur d'une noisette dans sa partie supérieure. A l'ouverture, on constate qu'il contient à ce niveau un gros calcul dur d'origine stercorale et qui présente à la section un certain nombre de stries. L'appendice est oblitéré au-dessous de cette portion dilatée. Cette oblitération ne porte que sur une petite étendue au-dessous de laquelle on retrouve de nouveau la cavité de l'appendice. Ici, le contenu n'est formé que par du mucus.

La petite portion de l'appendice qui reste au-dessus de la région dilatée est rétrécie.

Les coupes histologiques de cet appendice ont été faites dans trois régions différentes : au niveau de la région ampullaire, au-dessous et au-dessus de cette région.

Au niveau de la région dilatée, l'appendice montre des lésions caractéristiques du processus chronique atrophique. La muqueuse est distendue et amincie. Les follicules lymphatiques sont étalés et légèrement ulcérés. La sous-muqueuse est très sclérosée et formée principalement par des fibres conjonctives souvent serrées les unes contre les autres. La couche musculaire interne est fibrosée en grande partie; la musculaire est moins sclérosée, mais très atrophiée. Le péritoine est épaissi.

A côté de ces lésions chroniques, on trouve quelques signes d'une infection subaiguë. Dans quelques points de la coupe qui porte sur toute la circonférence de l'appendice, on constate, par-ci par-là, des

lymphatiques gorgés de globules blancs. On retrouve les mêmes lésions dans toutes les couches.

Cela veut dire que la poussée inflammatoire dont l'appendice vient d'être le siège n'était pas encore complètement passée, au moment de l'opération.

L'étude des coupes passant à cheval sur la région oblitérée et sur les deux cavités de l'appendice cloisonné, montre qu'il s'agit ici d'une véritable oblitération due à l'une des crises antérieures. La muqueuse de la cavité sous-jacente à l'oblitération montre de nombreux plis. Les follicules lymphatiques sont très nombreux et très hypertrophiés. La sous-muqueuse est sclérosée. On trouve, ici aussi, des lymphatiques remplis de globules blancs dans la sous-muqueuse ainsi que dans les autres couches de l'appendice. La couche sous-péritonéale ainsi que le péritoine sont chroniquement enflammés.

Le rétrécissement de la région supérieure de l'appendice est dû à des plis muqueux. Dans cette région on retrouve les lésions chroniques ainsi que quelques foyers d'infiltration péri-folliculaire.

Nous avons dit plus haut que l'oblitération de cet appendice qui se trouve au-dessous de la région dilatée ne porte que sur une petite étendue et qu'au-dessous de cette oblitération se trouve une cavité absolument close. Cette dernière est tapissée par un grand nombre de petits plis qui paraissent avoir joué un rôle important dans l'étiologie du processus inflammatoire auquel est due l'oblitération de l'organe à ce niveau.

Les calculs stercoraux siègent d'ordinaire vers l'extrémité libre de l'appendice. La présence d'un calcul dans la portion supérieure de cet organe s'explique par l'oblitération qui se trouve immédiatement au-dessous. D'autre part, l'examen histologique de l'extrémité cæcale de l'appendice montre à ce niveau un rétrécissement notable du canal intestinal par les plis muqueux.

Nous croyons cependant que l'atrophie des parois de l'appendice est secondaire à la stagnation des matières fécales qui était favorisée par la présence de gros plis muqueux situés à la limite supérieure de la région dilatée. Il est bien entendu que cette atrophie une fois formée a de son côté favorisé la stagnation.

Nous avons eu l'occasion d'étudier dernièrement un autre cas d'appendicite qui confirme cette manière de voir.

Il s'agit d'une fillette de 6 ans et demi, morte d'appendicite nécrosante aiguë.

Il y a trois ans, cette enfant fut prise subitement de douleurs caractéristiques au niveau de la fosse iliaque droite. Pendant les quelques jours qui avaient précédé cette crise, elle avait été légèrement constipée et s'était plainte de douleurs vagues. Comme ces phénomènes s'étaient présentés avec peu d'intensité, on n'y avait pas attaché d'importance.

On appliqua la glace sur la région malade et le lendemain la petite patiente se trouva très soulagée.

Étant donnée cette amélioration, on permit à l'enfant de prendre du lait.

Le surlendemain son état empira. La douleur locale revint, l'appétit disparut. On appliqua de nouveau la glace. Un chirurgien, appelé en consultation, constata une légère amélioration et conseilla la temporisation.

En effet, depuis ce jour la malade alla beaucoup mieux et fut considérée comme guérie vers la fin de la semaine, c'est-à-dire six jours après le début de la crise.

Le 17 février 1907, l'enfant, étant légèrement grippée, se plaint de douleurs du ventre.

Malgré cela, elle a de l'appétit et déjeune comme d'habitude. Dans la journée, elle a deux selles, une à 10 heures du matin, l'autre à 5 heures de l'après-midi. Elle est très fatiguée. Comme ces douleurs abdominales ne sont pas localisées, on écarte pour le moment le diagnostic d'appendicite et on admet la possibilité d'une infection grippale.

A 11 heures, la malade ressent des douleurs iliaques très vives, mais bien plus marquées cette fois du côté droit. On appliqua la glace pendant toute la nuit. A 7 heures du matin survient une forte émission de gaz, ce qui soulage beaucoup l'enfant.

Le médecin appelé pense à une entérite grippale.

Dans la journée les douleurs s'apaisent un peu. Cependant la température monte dans la soirée à 39, le pouls est à 120 pulsations par minute. On fait prendre à l'enfant deux cachets de 10 centigrammes d'aspirine à une heure d'intervalle.

Le lendemain (18 février), la température descend à 37, mais les douleurs du ventre persistent.

A midi, on constate un léger ballonnement du ventre, dont la palpation provoque une forte douleur. La malade vomit le bouillon qu'elle vient de boire.

Dans la journée, on fait prendre à l'enfant quelques gouttes de laudanum et on lui administre un petit lavement légèrement laudanisé. On applique la glace sur l'abdomen. Malgré cela, le ballonnement continue.

M. le Dr Walther appelé à 9 h. 1/2 du soir conseille l'opération d'urgence. L'enfant est opérée vers 11 heures du soir.

A l'ouverture de l'abdomen, le chirurgien trouve les anses intestinales reliées par des adhérences sèches. L'appendice est difficile à découvrir; il se trouve derrière le cæcum, collé contre la colonne vertébrale et masqué par des adhérences. A côté de lui se trouve également, dans les adhérences, un calcul stercoral, dur, du volume d'une petite noisette. Ce calcul est sorti de l'appendice par une grosse perforation, comme nous le verrons plus bas. Il est à remarquer que, malgré la péritonite, malgré la perforation récente de l'appendice on n'a pas trouvé une seule goutte de liquide dans la cavité péritonéale. Il s'agit donc d'une forme des plus graves de péritonite qui puisse compliquer l'appendicite perforante.

Le lendemain de l'opération, la température est de 37°,8, le pouls est de 130. Le soir, la température est de 38°,7, le pouls reste à 130.

L'enfant va mieux, mais les jours suivants la température monte et atteint le 24 février 40°. Depuis ce jour le thermomètre marque toujours 39 et 40°.

Les urines ne sont pas abondantes; l'enfant ne rend que 200 à 250 gr. d'urine par jour.

Le 26 février on constate, dans le côté gauche de l'abdomen, la formation d'une fistule communiquant avec une anse de l'intestin grêle.

Le lendemain, la petite malade présente une complication pulmonaire. A l'auscultation on trouve des signes très nets d'une broncho-pneumonie au début de son évolution. Depuis ce jour, l'état de l'enfant a considérablement empiré; elle meurt dans la matinée du 3 mars, le cinquième jour de la broncho-pneumonie, avec les symptômes d'urémie (l'enfant n'avait rendu, la veille, que 70 centimètres cubes d'urine).

L'appendice réséqué présente au niveau de son tiers inférieur, fortement hypertrophié, une large perforation ovalaire. Les bords de cette perforation offrent une consistance fibrineuse et une coloration blanchâtre. On trouve à ce niveau de l'appendice des fausses membranes récemment formées.

La partie de l'appendice située au-dessus de la région perforée est rétrécie et présente à sa surface des vieilles adhérences fibreuses.

L'appendice, ouvert suivant le bord mésentérique, montre une muqueuse recouverte d'un grand nombre de petites saillies mamelonnées qui rétrécissent considérablement le canal appendiculaire.

La figure 9 montre en A l'appendice tel qu'il nous a été envoyé après la résection. En C est représentée la muqueuse

de la région supérieure, immédiatement au-dessus de la région hypertrophiée et perforée.

L'examen histologique de cet appendice a été pratiqué en plusieurs points :

Au niveau de la perforation;

Au-dessus et au-dessous de cette région.

Dans les coupes pratiquées au niveau de la perforation déjà à un faible grossissement, on perçoit nettement qu'il s'agit d'appendicite nécrosante aiguë hémorrhagique. La muqueuse manque en effet en plusieurs endroits où on ne retrouve plus les glandes de Lieberkühn, mais à leur place une couche épaisse d'aspect fibrineux, infiltrée d'une petite quantité de cellules, qui représente le chorion de la muqueuse et la zone intime de la sous-muqueuse en voie de nécrose. Ce processus envahit parfois toute l'épaisseur de la sous-muqueuse à tel point que le foyer nécrotique vient toucher la couche musculaire interne.

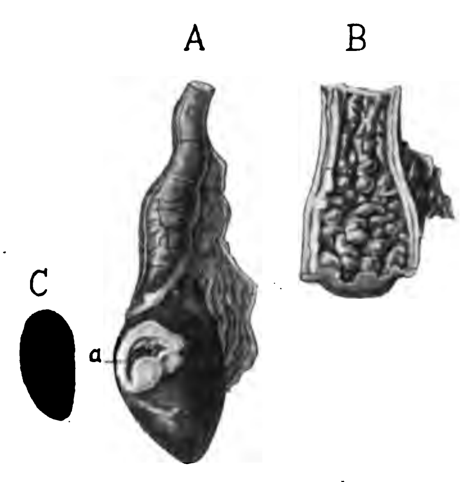


Fig. 9. — Appendicite nécrosante aiguë. La perforation siège au niveau du tiers inférieur de l'appendice (A). En B on voit l'état de la muqueuse de la région située au-dessus de la région perforée. La cavité appendiculaire a été considérablement rétrécie à ce niveau par de nombreuses petites saillies. C représente un calcul stercoral trouvé dans les adhérences à côté de l'appendice.

Le maximum des lésions nécrotiques se trouve toutefois au niveau de la perforation où toute l'épaisseur de la paroi appendiculaire est intéressée et offre l'aspect d'une masse homogène fibrineuse infiltrée de cellules et dans laquelle on reconnaît encore des vaisseaux sanguins dilatés et gorgés de sang.

En outre de la nécrose, ce qui caractérise l'aspect des coupes, c'est l'importance des lésions hémorrhagiques. Tous les vaisseaux sont gorgés de sang et, là même où on ne perçoit aucune lésion nécrotique, les capillaires interglandulaires de la muqueuse sont tellement dilatés qu'il est facile d'étudier leur disposition dans le chorion de la muqueuse. Dans beaucoup d'endroits, les capillaires sont rompus, et de ce fait il existe de nombreux foyers hémorrhagiques dans toutes les couches de l'appendice.

Quelques follicules lymphatiques sont complètement dissociés par le sang et sont de plus le siège d'ulcérations.

Ce fait explique la présence du sang dans la cavité même de l'appendice. A un fort grossissement, on trouve, au niveau des régions nécrosées, un nombre considérable de polynucléaires.

Cette infiltration leucocytaire se retrouve dans toutes les couches de l'appendice et principalement au niveau des couches musculaire et sous-péritonéale. Cette dernière est notablement épaissie.

L'examen bactériologique de ces coupes montre un nombre relativement petit de microbes et parmi ceux-ci on note surtout la présence de bacilles prenant le Gram.

Il faut remarquer que ces microbes ont pour siège principalement les ulcérations non nécrotiques. A ce niveau, on les retrouve dans le chorion de la muqueuse où ils sont surtout nombreux dans les lymphatiques.

Au-dessous de la région perforée, vers l'extrémité libre de l'appendice, les lésions sont tout à fait différentes. La muqueuse est ulcérée dans beaucoup de points, mais nous ne voyons nulle part de foyers de nécrose. Quant aux hémorrhagies, elles se présentent ici avec la même intensité que dans la région précédemment décrite. On les retrouve surtout dans la couche sous-péritonéale et au niveau du chorion. En quelques points, l'épithélium de revêtement est soulevé par le sang épanché.

La sous-muqueuse et les couches musculaires participent également à l'inflammation de l'appendice.

Le calcul stercoral trouvé à côté de l'appendice a été

écrasé et examiné en totalité. Nous n'y avons trouvé au microscope ni corps étranger, ni œufs d'Helminthes.

Les coupes passant au niveau de la région supérieure de l'appendice montrent un nombre considérable de plis que nous avons déjà constatés à l'œil nu. Ces plis qui amènent une oblitération presque complète de la partie inférieure du canal appendiculaire ont tantôt un stroma lâche, tantôt, au contraire, du tissu conjonctif dense.

On voit par cette description qu'on peut rapprocher cette observation de la précédente. Dans ces deux cas la formation des calculs stercoraux stratifiés a été favorisée par le rétrécissement de l'appendice dû aux plis muqueux :

a
b
c
d

Fig. 10. — Appendice en chapelet. Il montre une série d'étranglements qui correspondent à autant d'oblitérations.

Lorsque les plis sont étagés, ils peuvent amener, à la suite d'une crise d'appendicite ulcéreuse subaiguë, la formation d'une série d'oblitérations, ainsi que nous avons pu le constater dans l'appendice d'un jeune soldat opéré par M. Moty. Cet appendice (fig. 10) présente 4 étranglements, ce qui lui donne l'aspect d'un chapelet. L'examen histologique de ces cas montre que tous ces étranglements correspondent à des placards d'oblitération dont la formation a été favorisée par la présence des plis.

***

Nous n'avons donné dans ce travail que les observations de quelques appendices dans lesquels nous avons trouvé les plis muqueux. Cependant, ces cas sont si nets qu'ils ne permettent pas de douter de l'existence de ces plis ni de leur importance dans la pathologie de cet organe.

Nous devons faire remarquer que nous avons trouvé cette particularité de la muqueuse appendiculaire surtout dans les pièces enlevées par les chirurgiens, c'est-à-dire dans les cas pathologiques.

L'étude de nos observations nous autorise à admettre que la présence des plis est antérieure au début du processus inflammatoire pour lequel ces appendices ont été réséqués.

Le siège de prédilection des plis en question est l'extrémité inférieure de l'appendice ; cependant, on peut les trouver disséminés d'une façon irrégulière sur toute la hauteur de l'organe.

Ils se disposent à différentes hauteurs par petits groupes.

Quelquefois ils sont unilatéraux.

Ils se présentent tantôt sous la forme de petites saillies mamelonnées, tantôt sous celle de petits polypes qui peuvent atteindre jusqu'à 4 millimètres de longueur.

Ils peuvent être très larges et occuper la moitié de la circonférence appendiculaire. Nous ne les avons jamais vus s'étendre à toute la circonférence de l'appendice, comme le fait, par exemple, la valvule connivente de l'intestin grêle.

Les plis en question sont tapissés par une rangée régulière de glandes de Lieberkühn. La sous-muqueuse suit en partie le plissement de la muqueuse. Très souvent, on trouve des follicules lymphatiques au niveau de ces plis. Lorsque ces derniers atteignent de grandes dimensions, ils peuvent montrer plusieurs follicules lymphatiques qu'on trouve sur chaque versant du pli muqueux et même parfois à son sommet.

La présence des plis muqueux joue, croyons-nous, un rôle important dans la topographie des lésions appendiculaires.

En effet, que les plis soient isolés, unilatéraux ou bien groupés en cercle, ils rétrécissent toujours la lumière de l'appendice, et parfois même à tel point qu'à l'œil nu on peut penser à son oblitération complète.

On comprend aisément que sous l'influence du moindre processus inflammatoire les plis tuméfiés de l'appendice rétrécissent davantage et même ferment complètement à leur niveau la cavité intestinale et amènent ainsi la formation d'une cavité close au-dessous d'eux.

Mais, même en dehors de toute inflammation, les plis muqueux, lorsqu'ils sont assez marqués, peuvent empêcher

les liquides, les différents débris alimentaires, et les matières fécales en général, de repasser entièrement dans le gros intestin et peuvent favoriser ainsi leur stase dans la région inférieure de l'appendice.

De son côté, la rétention de débris alimentaires détermine la pullulation sur place de microbes qui, suivant leur espèce et leur virulence, provoquent telle ou telle forme d'appendicite.

La paroi de l'appendice, au niveau de cette stagnation de déchets alimentaires s'atrophie peu à peu et augmente ainsi les causes de cette stase. C'est ainsi qu'il faut comprendre la filiation des phénomènes qui amènent la formation lente des calculs stercoraux dans les appendices à plis muqueux. Ces calculs sont stratifiés parce qu'ils sont formés par des couches superposées de matières fécales poussées vers la partie inférieure de l'appendice incapable de contractions suffisantes pour rejeter ces matières dans le cæcum.

La présence des plis au niveau de l'extrémité libre de l'appendice explique l'oblitération fréquente de cet organe à cet endroit ; c'est à eux également qu'il faut imputer souvent les rétrécissements ainsi que les oblitérations multiples de l'appendice qui, de leur fait, peut prendre l'aspect d'un chapelet.

La disposition irrégulière des plis doit expliquer pourquoi, dans certains cas, l'appendice s'oblitère loin de son extrémité libre.

D'autre fois, deux plis minces se fusionnent ensemble pour former de petits ponts muqueux qui vont d'une paroi de l'appendice à l'autre.

Ces ponts muqueux peuvent être transversaux ou obliques. Un de ces ponts muqueux se présente dans une de nos observations sous la forme d'une bride étroite reliant obliquement le tiers inférieur de l'appendice au tiers supérieur.

Si minces qu'ils soient, ces ponts muqueux amènent une obstruction incomplète de la lumière appendiculaire.

V

LA PSEUDO-TUBERCULOSE HYDATIQUE DU PÉRITOINE

PAR

F. DÉVÉ

Professeur suppléant de Pathologie et de Clinique médicales
à l'École de Médecine de Rouen,
Médecin des hôpitaux.

Sous le nom de « PSEUDO-TUBERCULOSE HYDATIQUE *ou* ÉCHINOCOCCIQUE », nous étudierons une *lésion nodulaire d'origine hydatique qui, par sa distribution, par ses caractères objectifs et jusque par certains traits de sa constitution histologique, rappelle l'aspect et la structure des granulations tuberculeuses véritables.*

Nous en avions ébauché la description dans un paragraphe de notre thèse inaugurale [1] et nous avions indiqué, dès cette époque, le double intérêt pratique et doctrinal de cette lésion. « La pseudo-tuberculose échinococcique, écrivions-nous en terminant, mérite en tous cas une étude plus approfondie, que nous avons réservée pour des recherches ultérieures. »

C'est cette étude, basée sur une série de faits tirés de la pathologie humaine, vétérinaire et expérimentale, que nous apportons aujourd'hui [2]. Depuis notre thèse, au demeurant, aucun travail d'ensemble n'a été publié sur le sujet, à notre connaissance.

1. F. DÉVÉ, De l'échinococcose secondaire, *Thèse* Paris, 1901, p. 57-58.
2. Les figures qui illustrent ce mémoire ont été dessinées par nous-même. Toutes ont été esquissées à la chambre claire.

I. — HISTORIQUE

Graham est le premier, croyons-nous, qui ait donné de la lésion qui va nous occuper une description spéciale. Toute sommaire qu'elle soit, elle est très explicite, et elle mérite d'autant plus d'être reproduite ici qu'elle a été complètement passée sous silence par les auteurs qui, depuis une dizaine d'années, ont repris l'étude anatomo-pathologique de cette variété particulière de « tuberculose de corps étrangers ».

A l'autopsie d'une malade morte dans la cachexie, trois mois après une ponction d'un kyste hydatique du foie, Graham trouva « le grand épiploon tout constellé de *très petits points semblables à des tubercules blancs, perlés ;* quelques-uns avaient la grosseur d'un petit pois. On retrouvait la même lésion à la face supérieure de la rate, sur les reins et le mésentère. Mais le point où la lésion offrait l'aspect le plus remarquable était le péritoine pelvien, au niveau du cul-de-sac de Douglas et du récessus utéro-vésical. La surface de la séreuse y était, au toucher, rugueuse, papillomateuse. Il existait des centaines de petites granulations sur le péritoine vésical et sur les deux faces de l'utérus. La grande majorité de ces élévations avaient à peu près la grosseur d'un grain de sagou. Des coupes histologiques de l'épiploon et d'une portion du péritoine du cul-de-sac de Douglas montraient au microscope la structure caractéristique des jeunes formations hydatiques. On y constatait la stratification de la cuticule et de nombreuses cellules conjonctives jeunes proliférant activement de l'ectocyste. Quelques-unes renfermaient de nombreux petits crochets ». Trois planches démonstratives illustraient cette description [1].

Quelques années plus tard, en 1895, dans un important mémoire sur « les tuberculoses et les cellules géantes de corps étrangers » (*Fremdkörper-Tuberculose und Fremdörper-Riesenzellen*), Krückmann consacrait un chapitre à l'étude des cellules géantes qu'on observe autour des parasites animaux [2]. Après avoir signalé une série de cas (Schrötter et Westphalen, Wagenmann, Doliva, Hirchberg, Stieda) où ces formations spéciales avaient été constatées au voisinage de cysticerques, il mentionnait (p. 175) un cas rapporté très brièvement dans un travail de Stieda [3] : des cellules géantes avaient été rencontrées au contact de membranes hydatiques, chez un malade autopsié par Lubarsch. « Au sujet de la présence de cellules géantes autour des membranes hydatiques, ajoutait Krückmann, je n'ai rien trouvé de précis dans la littérature. » Il rappelait toutefois que Orth avait signalé [4] la présence de

1. Graham, *Hydatid disease in its clinical aspects*, Edinburgh a. London, 1891, p. 86.
2. *Virchow's Archiv*, 138 B, Supplt, p. 118.
3. Stieda, *Festschrift f. Thierfelder*, Leipzig, 1895, p. 77.
4. Orth, *Lehrb. d. patholog. Anat.*, Bd. I, p. 979.

ces éléments au contact des vésicules de l'échinococcose alvéolaire du foie.

L'observation de Lubarsch devait être publiée en détail, l'année suivante, par LEHNE[1]. Il s'agissait d'un kyste hydatique de la masse sacro-lombaire qui, rompu par un violent traumatisme, avait disséminé son contenu dans les interstices musculaires de la région et, à l'intérieur même du canal rachidien, jusque dans les enveloppes de la moelle. « Partout où les éléments hydatiques s'étaient trouvés répandus, il s'était produit un développement de tissu de granulation et de grandes cellules géantes de corps étrangers. » Ces cellules géantes, remarquables par leur taille et le nombre de leur noyaux, avaient paru à Lehne logées, pour la plupart, dans la lumière de vaisseaux lymphatiques. Il en concluait que « lorsque les membranes hydatiques devenues libres à la suite d'un traumatisme, parviennent dans les voies lymphatiques, elles donnent lieu à une prolifération considérable de l'endothélium ». Il avait donné deux figures de ces formations particulières.

Lehne faisait allusion, en terminant, à deux faits du même ordre, encore inédits, observés par LUBARSCH : « Ces constatations, écrivait-il, sont en concordance parfaite avec celles qui ont été faites, il y a quelques années, par le professeur Lubarsch, dans un cas de rupture d'un kyste hydatique du foie, et qu'il a pu confirmer de nouveau plus tard dans un autre cas. Ici aussi, il y avait de nombreux tubercules de corps étrangers situés autour de membranes hydatiques, et on pouvait déjà les voir à l'œil nu à la surface du foie et du péritoine ».

Au commencement de l'année 1897, F. DE QUERVAIN (de la Chaux-de-Fonds) rapporte un nouveau fait de « Fremdkörper-Tuberculose » du péritoine, observé dans un cas de kyste hydatique uniloculaire du foie[2]. Il s'agissait d'une jeune fille qui, à l'occasion d'un effort, s'était rompu un kyste du foie dans l'abdomen; il en était résulté un épanchement de bile dans le péritoine[3]. La laparotomie, pratiquée quatre semaines après l'accident, avait montré la séreuse couverte de nodosités de la grosseur d'un grain de mil à un grain de chènevis, dont les plus petits étaient grisâtres et transparents, tandis que les plus gros étaient blanchâtres et troubles. L'examen histologique d'un morceau d'épiploon prélevé à l'opération révéla la présence de nombreux nodules, formés par « quelques cellules géantes autour desquelles le tissu conjonctif riche en cellules était rangé concentriquement... Entre les cellules géantes, surtout vers leur périphérie, se trouvaient des cellules épithélioïdes. » Certains de ces petits tubercules renfermaient des débris de membranes hydatiques; par contre, on ne rencontrait nulle part de scolex ni de

1. LEHNE, Seltenere Localisationen des unilocularen Echinococcus, *Arch. f. klin. Chir.*, 1896, LII, Bd. 534.
2. *Centralbl. f. Chirurg.*, 1897, n° 1, p. 1.
3. Cf. DÉVÉ, Des cholérragies internes consécutives à la rupture des kystes hydatiques du foie et plus spécialement de la cholérragie intrapéritonéale (choléperitoine hydatique), *Revue de Chirurgie*, 1902, T. II, p. 67.

crochets. Une grande partie des cellules logées entre les membranes étaient nécrosées ; leurs noyaux n'étaient plus colorables.

Dans un travail sur la dissémination des kystes hydatiques dans le péritoine, Riemann[1] rapportait, en 1899, trois observations dans lesquelles on avait constaté la présence de granulations pseudo-tuberculeuses sur le péritoine (Obs. I, II et IV). Deux de ces cas — et c'est un point sur lequel nous insistons dès à présent — concernaient, comme celui de De Quervain, des malades atteints de « cholépéritoine hydatique ». Riemann donne une description soignée des granulations en question.

D'une façon générale, on pouvait leur distinguer trois zones. Une *zone céntrale* était constituée par une masse finement grenue, prenant mal les colorants nucléaires, et au milieu de laquelle on reconnaissait les rubans brillants, irrégulièrement plissés, constitués par des débris cuticulaires ; on y distinguait, en outre, des crochets. A la périphérie de cette zone, on constatait une couronne de cellules géantes. Une couche de tissu fibreux formait la *deuxième zone*. Autour d'elle, enfin, une *troisième zone* était constituée par un amas de cellules rondes et fusiformes étroitement pressées. Dans une des observations rapportées par Riemann (Obs. II), l'examen histologique avait été pratiqué par Ricker qui avait pu constater au centre des nodules pseudo-tuberculeux, des cellules géantes, de nombreux crochets, des débris de membranes et même, dans l'un d'eux, un scolex complet.

En 1900, Tusini publiait une observation de kystes hydatiques de l'épiploon « avec dissémination à type de pseudo-tuberculose péritonéale »[2]. Il s'agissait d'une femme de 51 ans chez laquelle on avait diagnostiqué une péritonite tuberculeuse. A l'opération, après écoulement d'une grande quantité d'un liquide jaunâtre, très trouble, chargé de flocons qui le faisaient ressembler au liquide fibrinocaséeux des péritonites tuberculeuses, on avait extrait de l'abdomen une foule de vésicules et de débris de membranes hydatiques. La cavité péritonéale une fois débarrassée de son contenu, on avait constaté qne « le péritoine était tapissé par une sorte de membrane enveloppant tous les viscères abdominaux et constituée par un tissu lardacé renfermant un grand nombre de petits nodules gris jaunâtres, friables, semblant formés par une substance caséeuse ». Un des nodules examinés au microscope présentait la structure suivante : c'était une « petite masse constituée par une accumulation de leucocytes infiltrés dans les mailles d'un tissu conjonctif à fibrilles très délicates et nombreuses, disposées autour d'un fragment de membrane hydatique. Ni au centre, ni à la périphérie de cette sorte de tubercule, on ne trouvait traces de cellules géantes ».

Nous devons faire remarquer, au sujet de ce cas, que Tusini avait

1. Riemann, *Beitr. z. klin. Chirurgie*. Bd. XXVI, h. 1, et Inaugural-Dissertation, Tübingen, 1899.
2. Tusini, *Clinica chirurgica*, 1900, n° 9. p. 781.

expliqué les lésions rencontrées chez sa malade par une « invasion parasitaire massive du grand épiploon, s'étant faite par la voie lymphatique ». Il n'est guère douteux pour nous qu'il n'ait eu affaire, en réalité, à un cas de cholépéritoine hydatique accompagné de pseudo-tuberculose échinococcique.

Pendant notre internat chez notre maître Tapret (1898), nous avions observé un cas d'échinococcose généralisée de la cavité abdominale dans lequel un grand nombre de kystes secondaires avaient subi un arrêt de développement et une transformation régressive.

Au milieu de ces kystes en involution spontanée, on rencontrait des nodules plus petits renfermant seulement des fragments de membranes. Il s'agissait là de pseudo-tubercules échinococciques proprement dits. Nous avons décrit brièvement et figuré ces lésions dans notre thèse [1].

Notre collègue et ami Milian nous avait obligeamment communiqué, à cette époque, une observation et des préparations microscopiques concernant un malade opéré par Peyrot et qui présentait des lésions en tout semblables à celles dont nous venons de parler : Une partie de l'épiploon réséquée au cours de l'opération renfermait « des petits kystes du volume d'un pois. Quelques-uns étaient vésiculaires, d'autres mous, flasques, renfermaient une sorte de boue grise. Certains étaient jaunes, durs, crétacés, et morts certainement. Enfin il existait sur l'épiploon des granulations analogues aux granulations miliaires très fines [2]. » — L'examen des préparations histologiques de notre collègue nous permit de constater qu'il s'agissait bien de pseudo-tuberculose hydatique.

A diverses reprises, depuis notre thèse inaugurale, nous avons insisté sur l'intérêt de cette lésion. Dans notre mémoire sur le cholépéritoine hydatique, nous en rappelions les caractères macroscopiques et microscopiques. « Cette lésion, disions-nous, semble être le résultat d'un processus de défense de l'organisme contre les éléments parasitaires qui se trouvent ainsi englobés et détruits ». Mais nous avions soin d'ajouter que « *certains petits nodules, très différents des précédents par leur structure et leur signification, ne sont en réalité que des formations kystiques aux premiers stades de leur développement*, qui, continuant d'évoluer, deviendront ultérieurement des kystes échinococciques secondaires [3] ». — Nous insistions en outre sur ce fait que, bien qu'elle puisse s'observer après épanchement d'un liquide péritonéal limpide, la pseudo-tuberculose hydatique se trouvait avoir été surtout rencontrée par les chirurgiens dans les cas de cholépéritoine.

Nous sommes revenu sur ce sujet dans notre étude d'ensemble sur les kystes hydatiques du foie [4].

Dans la thèse de notre élève Beaudet, nous avons donné la descrip-

1. Dévé, Thèse 1901, p. 225-226, fig. 6.
2. Milian, *in* Thèse Dévé, obs. L, p. 84 et p. 226.
3. *Revue de Chirurgie*, 1902, T. II, p. 80.
4. Dévé, *Les kystes hydatiques du foie*, Paris, de Rudeval, 1905, p. 92-94.

tion histologique d'un nouveau fait de pseudo-tuberculose échinococcique observé par nous dans un cas de cholépéritoine hydatique latent[1].

Picquet et Claeys ont rapporté récemment à la Société anatomique une observation du même genre : ici encore, on avait eu affaire à un cas de cholépéritoine hydatique[2].

Enfin, un fait des plus intéressants, appartenant à la pathologie vétérinaire, a été communiqué tout dernièrement à la Société centrale de médecine vétérinaire, par Pécard : il concernait un cas d'échinococcose péritonéale observé chez une chienne. « Entre tous ces kystes, disait Pécard, à leur surface et dans les replis abdominaux, s'en trouvent semés une infinité d'autres, plus petits, de la grosseur d'une tête d'épingle, d'un pois ou d'une noisette. Par places, la séreuse pariétale et diaphragmatique est recouverte de *granulations miliaires translucides ou blanchâtres, rappelant les lésions de la péritonite tuberculeuse.* » L'auteur les assimile à la lésion que nous avons décrite chez l'homme sous le nom de pseudo-tuberculose échinococcique[3].

Tel est l'historique de cette question[4].

Il nous a paru que la lésion dont il s'agit n'était pas suffisamment connue des anatomo-pathologistes, ni surtout des chirurgiens, pour lesquels elle offre cependant un grand intérêt. C'est ce qui nous a engagé à en reprendre l'étude.

II. — DIVISION

Liée à la dissémination des éléments spécifiques contenus dans le kyste hydatique primitif, la pseudo-tuberculose échinococcique doit, *a priori*, comporter les mêmes *modalités* que l'échinococcose secondaire. Or, comme nous l'avons établi ailleurs, « la greffe des germes échinococciques peut être locale, circonscrite ; elle peut se faire d'une façon diffuse dans le tissu cellulaire, ou d'une façon systématique sur toute la surface d'une séreuse ; elle peut enfin se produire à distance par la voie circulatoire[5] ».

1. Beaudet, Le cholépéritoine hydatique, *Thèse*, Paris, 1906, obs. XLVI.
2. *Bull. de la Soc. Anat.*, avril 1906, p. 330 (paru en septembre 1906).
3. Pécard, *Bull. et mém. Soc. centr. de méd. vét.* (*Recueil de méd. vétérinaire*), 30 nov. 1906, p. 591, et *Société anatomique*, nov. 1906, p. 627.
4. Pour être complet, nous ajouterons que dans un travail consacré aux diverses variétés de pseudo-tuberculoses du péritoine, Cooper (*Annals of Surgery*, march 1906, n° 3, p. 359) fait allusion à la pseudo-tuberculose échinococcique. Il se borne d'ailleurs à donner l'indication de notre mémoire de la *Revue de Chirurgie*.
5. Dévé, Thèse, p. 243.

La *forme locale* de la pseudo-tuberculose hydatique passe, fréquemment sans doute, inaperçue à la face interne des poches évacuées par les chirurgiens. Car nous avons pu nous rendre compte, à plusieurs reprises, qu'il persiste des éléments échinococciques à l'intérieur de ces kystes opérés : on les retrouve généralement enrobés dans l'exsudat fibrino-cruorique qui se dépose dans les replis de l'adventice. Nul doute, dès lors, que ces éléments hydatiques ne puissent provoquer en ce point les mêmes lésions spécifiques, involutives ou évolutives, qu'ils produisent dans les autres tissus.

Nous avons vu que la *forme diffuse* de la pseudo-tuberculose échinococcique avait été observée dans le cas de Lubarsch-Lehne (masses musculaires et méninges lombaires).

Quant à la *forme embolique*, granulique, si nous n'en connaissons jusqu'ici aucun exemple chez l'homme, du moins avons-nous pu *la produire expérimentalement* chez le lapin, par injection intraveineuse de sable hydatique (Exp. XLIII, XLIV, XLV, XLVII, XLVIII, L, LI, LII de notre thèse; Cf. p. 51-52).

Mais ces diverses modalités n'ont, à la vérité, qu'un intérêt secondaire. Beaucoup plus importante est la *forme séreuse* de la pseudo-tuberculose hydatique. Théoriquement, elle peut s'observer au niveau des diverses séreuses splanchniques : péritoine, plèvre, péricarde, arachnoïde. Mais sa *localisation péritonéale* est celle qui a été le plus souvent observée, et, par suite, celle qui offre le plus grand intérêt pratique. C'est elle seule que nous aurons en vue dans ce travail.

Avant d'aborder son étude, il nous faut encore éliminer de notre sujet une variété de pseudo-tuberculose observée non plus dans l'échinococcose hydatique, mais *dans l'échinococcose alvéolaire*.

Nous ne faisons pas simplement allusion ici à la présence de *cellules géantes* au contact des formations parasitaires — présence observée pour la première fois par Morin, puis par Guillebeau, et constatée depuis lors par tous ceux

qui ont étudié l'anatomie pathologique de cette affection. Nous ne faisons pas non plus allusion à l'association possible, signalée par quelques auteurs[1], de lésions échinococciques alvéolaires et de lésions tuberculeuses.

Nous voulons parler des petits *nodules disséminés sur la séreuse péritonéale*, qui ont été constatés dans plusieurs cas d'échinococcose alvéolaire du foie (cas Kranzle, Romanoff (2 cas), Zinn, Posselt). Les granulations en question, rappelant de très près l'aspect des granulations tuberculeuses miliaires, renfermaient, suivant les cas, de petites vésicules typiques, des débris de membranes ou seulement des cellules géantes. Elles étaient liées bien vraisemblablement à une dissémination d'éléments spécifiques dans le péritoine. — Sur ce point, nous renverrons le lecteur à un excellent travail de Posselt[2].

III. — ÉTIOLOGIE

On conçoit que le kyste hydatique primitif, origine des germes disséminés dans la séreuse péritonéale, puisse siéger au niveau de l'un quelconque des viscères abdominaux. Mais, comme il était aisé de le prévoir, dans presque tous les faits de pseudo-tuberculose hydatique rapportés jusqu'ici, c'est d'un kyste du foie qu'il s'est agi.

La rupture de la poche s'était produite d'une façon *spontanée*, parfois même d'une façon latente, dans un certain nombre de cas. Plus souvent elle a été causée par un *traumatisme*. Dans l'observation de Graham, enfin, il se pourrait qu'elle ait été *liée à la ponction*.

Bien que nous persistions à penser, sur ce point, que les observations invoquées jusqu'à ce jour comme exemples de dissémination de germes échinococciques par la ponction thérapeutique ou exploratrice *manquent, pour la plupart, de valeur démonstrative* (en ce sens que pour aucune d'elles on

1. Franz Cæsar, Ueber Riesenzellenbildung bei Echinococcus multilocularis und Kombination von Tuberculose mit demselben, *Inaug. Diss.*, Tübingen, 1901. — Elenevsky, *Arch. f. klin. Chir.*, Bd. LXXXII, h. 2.

2. Posselt, Zur pathologischen Anatomie des Alveolär-Echinococcus, *Zeitschrift für Heilkünde*, 1900, XXI, Bd. heft V (*Sonderabdr.*, p. 40-47).

n'a fait la preuve que le kyste primitif ne s'était pas *déjà spontanément rompu dans le péritoine avant la ponction*, — et nous savons que cette rupture intrapéritonéale des kystes hépatiques est un accident *fréquent*), — nous sommes bien loin de nier, nous n'avons jamais nié le danger de l'ensemencement spécifique par la ponction (exploratrice ou thérapeutique). L'observation vétérinaire rapportée récemment par Pécard nous paraît précisément avoir, à cet égard, la « valeur d'une véritable expérience », — pour employer une formule dont on fait véritablement abus, les auteurs accordant volontiers cette valeur à leurs faits cliniques, en réalité très discutables. Voici cette observation.

Chez une chienne, atteinte de kystes multiples du péritoine (de nature bien certainement secondaire), on fait une ponction : d'abord avec un fin trocart qui s'obstrue, puis avec un gros trocart à saigner, qui donne issue à des débris de membranes hydatiques et *à des scolex*. Cette chienne est sacrifiée un mois plus tard. On constate à la surface de son péritoine, plus particulièrement à la face inférieure du diaphragme, des granulations pseudo-tuberculeuses. Or, l'examen microscopique de ces lésions nous a fait découvrir, au milieu des nombreux débris hydatiques enkystés, un *scolex ayant à peine achevé son évolution vésiculaire*. Ce scolex avait été semé, sans aucun doute, par la ponction récente[1].

La dissémination spécifique aboutissant à la pseudotuberculose échinococcique pourra enfin reconnaître une origine opératoire.

1. Il s'agissait là, comme l'a très justement fait observer le professeur Railliet (*Bulletin de la Société centr. de méd. vét.*, novembre 1906, p. 596). d'un fait d'*échinococcose tertiaire*. — On nous permettra de rappeler à ce sujet que nous avions prévu et indiqué l'éventualité de cette « échinococcose tertiaire. » Dans un travail sur les récidives hydatiques post-opératoires (*Revista de la Soc. méd. argentina*, mars-avril 1906, p. 199), nous écrivions à propos du traitement de la récidive : « L'opérateur devra s'efforcer de pratiquer l'ablation de la greffe *in toto*, sans rompre ni ouvrir les vésicules hydatiques, afin d'éviter de disséminer à nouveau dans la plaie quelque germe capable de devenir l'origine d'une nouvelle récidive, *par « échinococose tertiaire »*.

IV. — POINT DE VUE CLINIQUE

Par elle-même, la pseudo-tuberculose hydatique n'a pas d'expression clinique : la lésion qui la constitue ne provoquant aucune réaction reste silencieuse et latente. Si, chez des malades porteurs de cette lésion, l'examen clinique a parfois pu faire penser à l'existence d'une péritonite tuberculeuse (Obs. Tusini, Dévé), c'est que dans ces cas la pseudo-tuberculose échinococcique était associée à un épanchement bilieux péritonéal (cholépéritoine hydatique) ou encore à des kystes multiples de l'abdomen, qui avaient provoqué l'erreur de diagnostic. Dans la pratique, c'est seulement au cours de l'intervention chirurgicale dirigée contre une affection abdominale dont la nature hydatique a été, ou non, reconnue, que l'opérateur remarque sur la surface du péritoine viscéral, épiploïque ou pariétal, les granulations en question.

Ce n'est pas à dire, cependant, qu'on ne puisse parfois prévoir ou tout au moins soupçonner l'existence de la pseudo-tuberculose échinococcique.

L'observation personnelle suivante en est la preuve :

Une malade, atteinte de plusieurs kystes hépatiques, d'un diagnostic non douteux, était entrée à l'hôpital pour se faire opérer. Or, en fouillant ses antécédents, nous pûmes retrouver les signes très-nets de la rupture traumatique d'un des kystes (chute sur ventre : douleur, perte de connaissance, collapsus, signes de péritonite). Cette rupture remontait à deux ans. L'examen de l'abdomen et du bassin de la malade ne révélait rien d'anormal : ni épanchement, ni induration, ni tumeurs. — Lors de l'intervention chirurgicale, pratiquée par notre collègue le Dr Bataille, nous priâmes l'opérateur d'explorer l'épiploon pour y rechercher les traces de cette rupture antécédente. Il y découvrit, en effet, la présence de petites nodosités blanc-jaunâtres, dont il préleva plusieurs échantillons : *il s'agissait de pseudo-tubercules échinococciques,* dont nous donnerons tout à l'heure la description histologique[1].

1. Cette observation a été publiée dans la thèse de BEAUDET, Paris, 1906, obs. XLVI.

V. — DESCRIPTION MACROSCOPIQUE DES LÉSIONS

Les lésions, qu'on observe à l'ouverture du ventre chez les individus atteints de pseudo-tuberculose échinococcique, se présentent avec un aspect un peu variable.

Dans un nombre important d'observations il existait un *épanchement péritonéal*. Il s'agissait d'une ascite simple, citrine, dans deux cas personnels. Mais le plus souvent (7 fois sur la vingtaine d'observations que nous connaissons), on avait affaire à un épanchement plus ou moins abondant de liquide *bilieux*, trouble, jaune verdâtre ou brunâtre (cholépéritoine hydatique). Ce liquide renfermait, ou non, des flocons fibrineux et des débris de membranes ou de vésicules hydatiques, voire des vésicules peu altérées immédiatement reconnaissables.

L'épanchement évacué, la cavité abdominale étanchée, on constate ordinairement que le péritoine est épaissi, rugueux et tapissé d'une *fausse membrane* plus ou moins épaisse, teintée ou non par la bile, qui forme une sorte de « housse » aux différents viscères plus ou moins symphysés entre eux. L'épiploon est généralement rétracté et ses plis sont soudés en une masse commune, d'aspect lardacé.

Les viscères et le péritoine pariétal apparaissent parsemés de GRANULATIONS saillantes qui sont en quelque sorte enchâssées à leur surface. L'*abondance* de ces granulations est très variable. Suivant les cas, elles se montrent clairsemées ou au contraire presque confluentes ; tantôt elles sont uniformément répandues sur toute la surface péritonéale, tantôt elles restent au contraire circonscrites à une région ou prédominent manifestement dans cette région — le bassin en particulier (obs. de Graham, de Reboul). Leur *consistance* est habituellement élastique ; mais les granulations deviennent parfois rugueuses au toucher, dures et comme pierreuses (infiltration calcaire). Leur *volume* va d'une graine de pavot, et même moins, à un grain de chènevis ou un petit pois ; on peut dire que leur taille moyenne est celle d'un grain de mil. Quant à leur *couleur*, les unes sont grises, translucides ou même transparentes, les

autres sont opaques, blanchâtres, jaunâtres, parfois brunâtres.

La lésion se trouve le plus souvent *associée à des kystes multiples du péritoine* dont les uns sont en activité, tendus et transparents, tandis que les autres sont en involution, affaissés, opaques, remplis d'une sorte de mastic blanchâtre renfermant des paillettes de cholestérine. En pareil cas, la nature des « granulations » est singulièrement éclairée par la présence des autres lésions spécifiques, d'autant plus qu'on trouve généralement, alors, tous les intermédiaires entre la granulation submiliaire, d'aspect tuberculeux, et le kyste rempli de liquide eau de roche ou de débris vésiculaires pathognomoniques. Mais il faut savoir qu'on peut, *à côté de ces cas mixtes*, observer des *cas où les granulations pseudo-tuberculeuses existent à l'état de pureté.*

Pour ce qui est du kyste hépatique, origine de la dissémination échinococcique, on le retrouve ordinairement adhérent au diaphragme, à la paroi abdominale ou à l'épiploon, plus ou moins affaissé et rempli d'un magma bilieux ou suppuré.

VI. — ÉTUDE HISTOLOGIQUE

Plutôt que de reprendre ici les descriptions microscopiques qui ont été données de la pseudo-tuberculose échinococcique péritonéale par Graham, de Quervain, Riemann et Tusini — nous les avons d'ailleurs rappelées dans notre exposé historique, — nous décrirons dans ce chapitre les différents faits que nous avons personnellement observés et étudiés.

Ces faits sont de trois ordres et ressortissent : d'une part à la pathologie humaine, d'autre part à la pathologie vétérinaire, en troisième lieu à la pathologie expérimentale.

A. — **Pseudo-tuberculose échinococcique humaine.**

Cas I. — Ce cas concerne un malade dont nous avons rapporté l'observation dans notre thèse inaugurale [1].

1. *Loc. cit.*, p. 89, obs. LVIII.

Il s'agissait d'un homme chez lequel on avait d'abord porté le diagnostic de cirrhose alcoolique, en raison d'habitudes éthyliques avouées et du développement de l'abdomen lié à une ascite, accompagnée de circulation collatérale, avec teinte subictérique et couperose. A la suite d'une ponction qui avait évacué 12 litres de liquide citrin, l'exploration du ventre avait montré la présence de masses, de tumeurs disséminées dans tout l'abdomen. On avait hésité alors entre plusieurs diagnos-

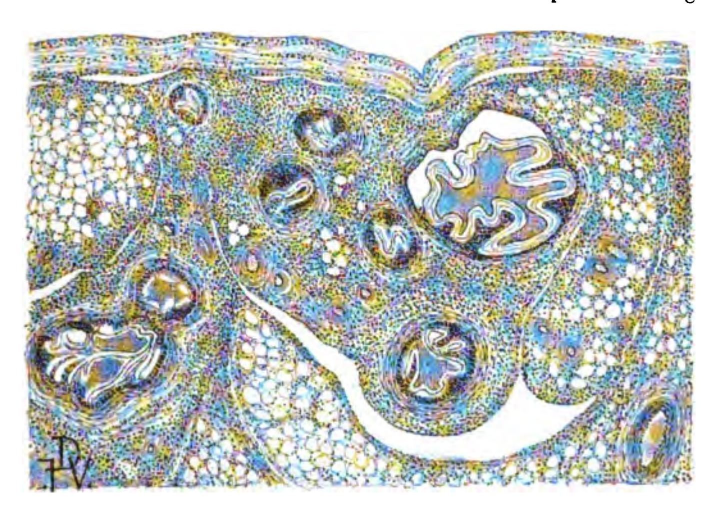


Fig. 1. — Pseudo-tuberculose échinococcique de l'épiploon (Observation personnelle, Cas I). Faible grossissement : × 35.

tics : *péritonite tuberculeuse*, cancer du péritoine, sarcome rétropéritonéal, kystes hydatiques multiples.

A l'autopsie, on s'était trouvé en face d'une échinococcose secondaire généralisée de l'abdomen. L'épiploon, en particulier, était « littéralement farci de kystes du volume moyen d'une cerise ». Parmi ces kystes, les uns étaient vivants, remplis de liquide transparent : plusieurs d'entre eux avaient à peine le volume d'un noyau de cerise, d'un petit pois, d'un grain de chènevis. Les autres étaient en involution, opaques, remplis d'une substance caséeuse renfermant des cristaux de cholestérine. Le volume de ces derniers ne dépassait guère la grosseur d'un haricot ; la plupart avaient les dimensions d'une petite lentille. Enfin il en était de tout petits, visibles à la loupe sous la forme de fines granulations blanchâtres.

La figure 1 représente à un faible grossissement un coin de cet épiploon kystique. On y voit les franges épiploïques tassées, plus ou moins soudées entre elles[1] et recouvertes par une commune enveloppe

1. Les franges épiploïques apparaissent fortement infiltrées de cellules rondes. Ces lésions inflammatoires diffuses étaient liées, bien vraisemblable-

formée par une fausse membrane organisée (le rasoir a mis artificiellement en évidence le plan de clivage qui sépare cette membrane de la masse épiploïque qu'elle revêt). Dans le point de la préparation représenté, il n'existait pas de kystes vivants. On voit par contre, en haut et à droite, un kyste en involution spontanée semblable à ceux que nous avions figurés dans notre thèse.

Disséminés dans des franges épiploïques distinctes, six ou sept

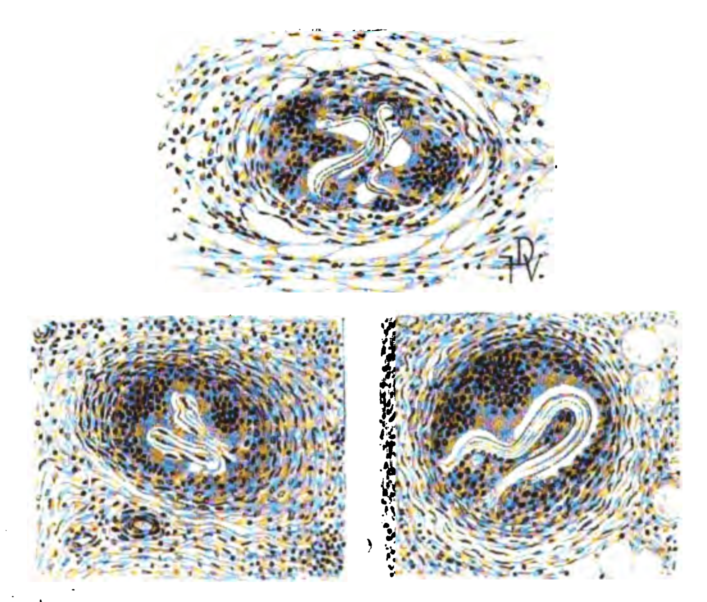


Fig. 2. — Trois pseudo-tubercules de la pièce précédente, à un plus fort grossissement : × 150.

pseudo-tubercules se reconnaissent à leur disposition nodulaire. Dès ce grossissement on devine la présence de volumineuses cellules géantes au contact de débris cuticulaires inclus au centre de ces nodules.

A un fort grossissement (fig. 2), on peut reconnaître trois zones dans les nodules en question. — *a*. Leur centre est occupé par un *lambeau de membrane hydatique*, dont les feuillets réfringents sont encore régulièrement parallèles ou au contraire sont plus ou moins dissociés. *b*. Une *masse plasmodiale multinucléée* à peine discontinue, dessinant une ou plusieurs volumineuses cellules géantes, entoure étroitement ce débris cuticulaire. *c*. La troisième zone est une *zone conjonctive* en voie d'organisation fibreuse, dont les assises concentriques laissent

ment, à un certain degré d'infection de la cavité péritonéale. Le malade avait dû subir douze ponctions successives. La reproduction incessante de son ascite était due à une pyléphlébite surajoutée.

place à quelques cellules rondes. Au delà, on retrouve le tissu épiploïque fondamental [1].

La présence de cellules géantes, souvent associées à des cellules épithélioïdes, s'observe non seulement au niveau de ces pseudo-tubercules, mais également au contact de maints kystes en involution, à cuticule plissée plus ou moins noyée dans une substance amorphe finement grenue. Par contre, les cellules géantes manquent totalement au contact des kystes vivants, lesquels apparaissent étroitement sertis par une couche fibroïde dense, présentant un aspect nécrotique dans la zone en contact immédiat avec la cuticule parasitaire. L'absence de cellules géantes au voisinage de ces kystes en activité doit être attribuée à la compression excentrique exercée par le parasite vésiculaire en voie d'accroissement. C'est un point que nous avions déjà indiqué ailleurs [2].

Cas II. — Il s'agit de la malade à laquelle nous avons fait allusion plus haut, et dont l'observation a été publiée par Beaudet dans sa thèse (obs. XLVI).

Nous avions retrouvé dans les antécédents de cette malade les signes de la rupture d'un des kystes dans le péritoine. L'épiploon, *exploré de propos délibéré* au cours de l'intervention, était apparu « parsemé de nodules irréguliers, du volume d'un grain de millet à une lentille, de couleur blanc jaunâtre, chamois ». Au microscope, ces nodules se montraient formés par l'agglomération de petits pseudo-tubercules dont le centre renfermait un amas de pigment biliaire (témoin de l'existence transitoire d'un cholépéritoine hydatique).

Voici la description histologique que nous avions donnée de cette lésion dans le travail de notre élève (p. 98) :

« Les divers nodules examinés présentent la même structure. On peut leur distinguer quatre zones concentriques (cf. fig. 3) :

« 1° Une zone périphérique, adventice, constituée sur une de ses faces par le péritoine doublé d'une mince couche conjonctive sous-péritonéale renfermant de nombreux vaisseaux et infiltrée par places de cellules rondes (pas d'éosinophiles). Dans sa portion extrapéritonéale, elle est formée par du tissu cellulaire lâche normal.

« 2° Une zone conjonctive lamellaire, disposée en stratifications concentriques et renfermant encore un certain nombre de cellules rondes.

« 3° Une zone de cellules épithélioïdes, *sans cellules géantes*. Cette

1. Des trois nodules que nous avons représentés, les deux inférieurs proviennent de la coupe à la celloïdine représentée dans la fig. 1 ; le nodule supérieur provient d'une coupe plus mince (paraffine) de la même pièce.

2. Dévé, *Les kystes hydatiques du foie*, notes des pages 24 et 25.

zone apparaît infiltrée, de-ci de-là, par de petits amas poussiéreux de pigment ocre, réfringent.

« 4° Un noyau central formé par quelques détritus amorphes et sur-

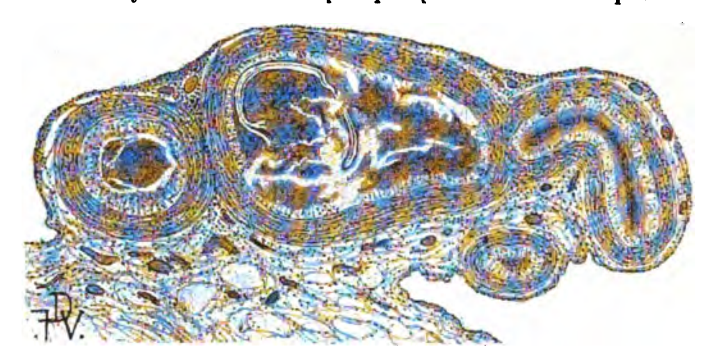


Fig. 3. — Pseudo-tuberculose échinococcique du péritoine (Observation personnelle, Cas II). Très faible grossissement : × 17.

tout par un amas de pigment biliaire. Sur des coupes montées sans coloration, ce pigment se montre sous la forme d'un massif craquelé et

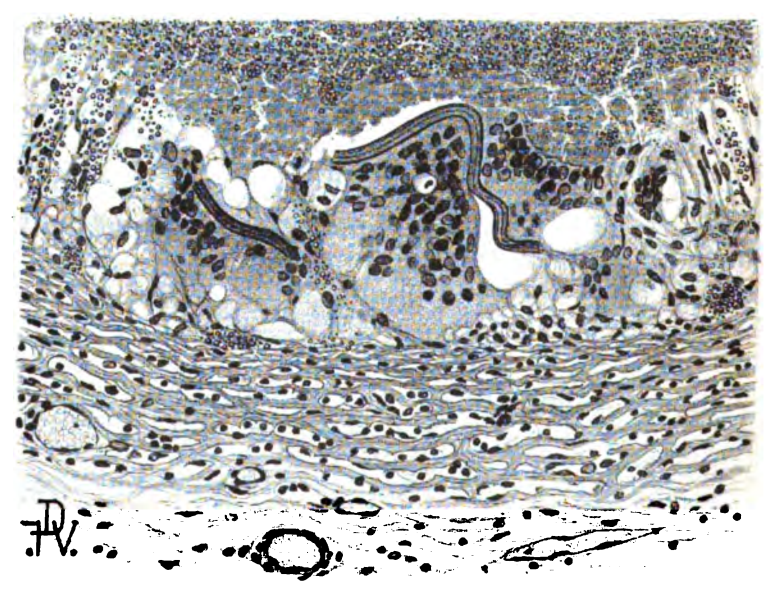


Fig. 4. — Paroi d'un des pseudo-tubercules de la figure précédente, à un fort grossissement : × 260.

réfringent, d'un beau jaune d'or (le pigment qui infiltre la zone épithélioïde a une coloration plus brune).

« Au milieu de ce massif de pigment biliaire, on constate, par places, de petits lambeaux membraneux anhistes et feuilletés, de nature indiscutablement cuticulaire hydatique. On ne rencontre pas de crochets. »

De nouvelles préparations microscopiques, pratiquées à l'occasion du présent mémoire, nous permettent de rectifier un détail de la description précédente : en plusieurs points nous avons avons pu constater la *présence de cellules géantes.*

La figure 4 représente précisément un de ces points, considéré à un fort grossissement. On reconnaît, en haut, le bord de la zone centrale, constituée par des détritus infiltrés de pigment biliaire. En bas, on aperçoit la couche conjonctive adulte, lamellaire, avec ses stratifications concentriques. Entre deux, se trouve la zone de cellules épithélioïdes infiltrée, de-ci de-là, par de petits amas poussiéreux de pigment jaune réfringent. Au milieu de cette zone, on constate, au contact de deux lambeaux de cuticule hydatique foncés (fortement pigmentés qu'ils sont par la bile), trois grandes cellules géantes et l'ébauche de deux autres plus petites. Ces plaques plasmodiales sont remarquables par le nombre de leurs noyaux et par la constitution vacuolaire de leur protoplasma.

B. — **Pseudo-tuberculose échinococcique du chien.**

C'est à l'extrême amabilité de M. Pécard, chef de travaux de pathologie médicale à l'École vétérinaire d'Alfort, que nous devons d'avoir pu étudier ce cas. Il a bien voulu nous permettre de prélever sur sa pièce, particulièrement intéressante, un morceau de diaphragme, dans un des points où sa face péritonéale était « recouverte de granulations miliaires, translucides ou blanchâtres, rappelant les lésions de la péritonite tuberculeuse ». C'est ce point que nous allons décrire.

Dans la figure 5 est représenté l'aspect des lésions à un faible grossissement. On y voit, à la partie inférieure, le diaphragme, avec ses faisceaux musculaires sectionnés transversalement. Une petite étendue de péritoine sain se montre à l'extrémité gauche de la figure. Le reste du diaphragme est recouvert d'une épaisse nappe cellulaire (tissu de granulation) dans laquelle se trouvent noyés :

1° De nombreux débris de cuticule, à l'aspect plus ou moins capricieux;

2° Deux petites vésicules affaissées, en involution;

3° Un kyste en activité, dont on voit la moitié à droite de la figure;

4° Enfin, vers le centre, une petite vésicule à cuticule stratifiée, vivante, et aux premiers stades de son développement. Examinée à un

fort grossissement, cette vésicule laissait encore reconnaître le réticulum et l'amas de crochets du scolex qui lui a donné naissance[1].

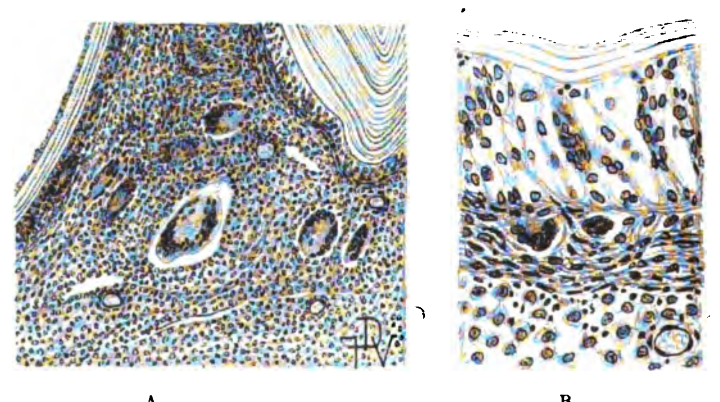
Dès ce faible grossissement, on peut apercevoir de nombreuses cellules géantes au voisinage des débris cuticulaires.

La figure 6 représente deux points de la même préparation examinés



Fig. 5. — Pseudo-tuberculose échinococcique péritonéale du chien (Cas Pécard). Diaphragme. Très faible grossissement : × 17.

à des grossissements plus forts. — En A se voit, au centre, une superbe cellule géante; d'autres, nettement reconnaissables, sont disséminées



A B

Fig. 6. — Deux points de la figure précédente, à de plus forts grossissements. A : × 75; — B : × 300.

au milieu de la nappe cellulaire conjonctive infiltrée de leucocytes.

1. Nous avons surpris là une des phases de la métamorphose vésiculaire du scolex, dont l'aspect nous est familier et que nous avons figurée dans un mémoire antérieur (Dévé, L'évolution kystique du scolex échinococcique, *Archives de Parasitologie* du prof. R. Blanchard, 1902, Cf. fig. 6, p. 76).

A gauche, un segment de kyste en activité apparaît avec sa cuticule régulièrement sphérique, tendue, tapissée ultérieurement par la germinale nucléée. A droite se montre un coin de vésicule en involution : on remarque, à son contact, une zone d'éléments épithélioïdes[1] représentés à un plus fort grossissement en B.

Trois couches se distinguent avec la plus grande netteté dans cette seconde figure : Une première couche de cellules épithélioïdes étirées, dirigées perpendiculairement à la surface de la cuticule feuilletée. Au milieu de ces éléments mal délimités, on voit s'ébaucher deux ou trois cellules géantes. Une seconde couche est constituée par des cellules conjonctives fusiformes disposées en plusieurs assises tranversales. Elles encadrent, en un ou deux points, de petites masses plasmodiales multinucléées. La troisième zone est constituée par des cellules conjonctives anastomosées et entremêlées de leucocytes migrateurs ; cette nappe cellulaire est riche en capillaires sanguins de nouvelle formation.

C. — Pseudo-tuberculose échinococcique expérimentale.

Les lésions expérimentales que nous allons maintenant décrire ont été obtenues par l'inoculation intra-péritonéale de sable hydatique, mêlé ou non de débris cuticulaires : 1° chez le chien ; 2° chez le lapin ; 3° chez le cobaye. Nous en rapprocherons certaines inoculations pratiquées chez un animal à sang froid, la grenouille.

1° Chien. — Nous devons encore à l'obligeance de M. Pécard la pièce qui fait l'objet de la description suivante. Elle provient d'une des expériences qu'il a communiquées à la Société de Médecine vétérinaire, dans la séance du 8 novembre 1906.

Afin de savoir si les ponctions pratiquées chez le chien porteur de kystes péritonéaux secondaires, dont il rapportait d'autre part l'histoire, n'avaient pu renouveler l'ensemencement du péritoine, M. Pécard avait recueilli, à l'autopsie de son chien (24 décembre), une dizaine de vésicules entières ou rompues, riches en scolex, qu'il avait immédiatement inoculées, par une laparotomie, dans le ventre de deux chiens. « L'un

1. On retrouve ici, ébauchée, la particularité sur laquelle nous avons appelé l'attention plus haut. Alors qu'il existe une rangée de hautes cellules épithélioïdes au contact de la vésicule affaissée, au voisinage de la vésicule vivante, au contraire, le tissu est tassé. Une ou deux cellules géantes aplaties se reconnaissent encore, il est vrai, au contact de la cuticule ; mais elles sont destinées à disparaître sous l'influence de la compression sclérosante exercée par la vésicule en voie d'accroissement.

d'eux a été sacrifié le 5 novembre, soit 43 jours seulement après l'opération. L'épiploon renfermait de nombreuses granulations miliaires ayant déjà la constitution feuilletée de l'échinocoque ». Ces jeunes greffes, ajoutait M. Pécard, « auraient certainement donné des kystes hydatiques bien développés ». — Cette dernière affirmation n'est peut-être pas absolument indiscutable.

On pourra, en effet, se rendre compte par la représentation que nous donnons ici de quatre des granulations miliaires en question, réunies dans une même frange épiploïque (fig. 7, faible grossissement), que les éléments enkystés n'étaient pas — au moins dans le point considéré[1] — des germes en activité, des vésicules aux premiers stades de leur déve-

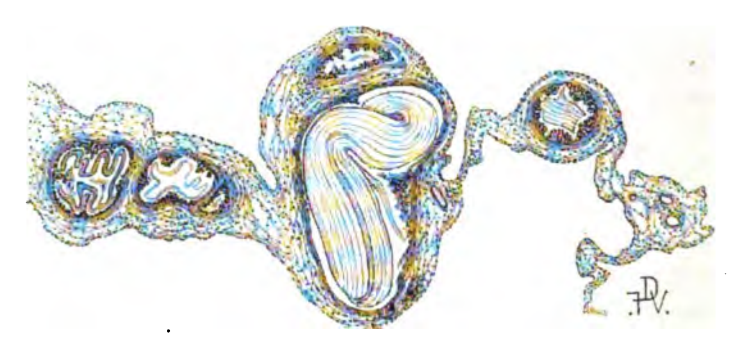


Fig. 7. — Pseudo-tuberculose échinococcique expérimentale du chien. Épiploon. Faible grossissement : × 35.

loppement. La « granulation » centrale et celle de droite sont constituées, comme on le voit, par deux fragments de cuticule hydatique enkystés. Une bordure très nette de cellules épithélioïdes (mêlées de cellules géantes) se reconnaît au contact du morceau de membrane feuilletée inclus dans la petite granulation de droite. Quant aux deux nodules de gauche, ils renferment chacun une vésicule fragile, plissée et affaissée. Les vésicules en question reconnaissaient peut-être pour origine un scolex ayant subi l'évolution kystique; mais elles étaient, en tout cas, arrêtées dans leur évolution et privées de vitalité.

2° Lapin. — Dans un grand nombre de nos expériences chez cet animal, nous avons constaté l'existence de nodules de pseudo-tuberculose. Il nous sera permis de rappeler ici la description que nous en avions donnée dans notre thèse[2] :

1. Et il en était de même pour six autres nodules intéressés sur nos coupes en série. Mais nous devons ajouter que nous avions prélevé, sur la pièce expérimentale de M. Pécard, les granulations les plus petites.
2. Dévé, *loc. cit.*, p. 57-58.

« A la suite des inoculations intra-péritonéales ou pleurales de v. proligères et de scolex, on trouve souvent, soit à la surface des viscères (foie, rate, utérus, testicule), soit au niveau des replis séreux et en particulier de l'épiploon, de petits épaississements blancs tapissés par l'endothélium de la séreuse. Les coupes histologiques montrent que ces nodosités sous-endothéliales résultent de l'accolement d'une petite néoplasie à la surface de l'endothélium.

« La néoplasie est formée de tissu conjonctif de nouvelle formation contenant, en grand nombre, des leucocytes de diverses variétés : on y rencontre quelquefois des cellules géantes et des cellules épithélioïdes. Au centre du petit tubercule, on observe des débris de scolex plus ou moins reconnaissables : dans les nodules jeunes on retrouve encore leurs plaques calcaires et leurs crochets formant des couronnes irrégulières. Les plaques calcaires ne tardent pas à disparaître ; les crochets épars au milieu des fibrilles conjonctives persistent plus longtemps et permettent de reconnaître la nature spécifique des petits tubercules...

« Le plus souvent, la petite néoplasie ne tarde pas à être envahie et infiltrée par de petits amas brillants, offrant l'aspect de glace pilée (infiltration calcaire). Nous ajouterons qu'*on observe souvent, au milieu de tels massifs réfringents, des scolex en voie de transformation kystique.* — Dans les vieux tubercules, tantôt on trouve enkysté, au centre, un petit noyau blanc, crayeux, contenant des crochets, tantôt au contraire tout élément caractéristique a disparu et il n'y a plus que du tissu conjonctif fibreux. »

3° COBAYE. — Dans une note communiquée il y a trois ans à la Société de Biologie, nous avions déjà fait allusion aux nodules de pseudo-tuberculose que nous avions obtenus par l'inoculation de sable hydatique chez le cobaye : « L'autopsie des animaux, dans les expériences de courte durée, nous a montré constamment, après les inoculations intra-séreuses, l'existence de nombreux nodules superficiels, de granulomes, dans lesquels l'examen histologique révélait la présence de débris de scolex et de crochets (pseudo-tuberculose échinococcique). Dans les expériences de longue durée (159, 179, 201, 126 jours) nous n'avons plus rencontré que quelques nodosités fibreuses ayant perdu tout caractère spécifique[1]. » — Un exemple de cette pseudo-tuberculose échinococcique expérimentale du cobaye est représenté dans la figure 8.

1. DÉVÉ, Inoculations échinococciques au cobaye, *Société de Biologie*, 24 janvier 1902.

L'inoculation intra-péritonéale de sable hydatique avait été pratiquée le 25 août 1905. L'animal fut sacrifié le 10 décembre 1905 (après *115 jours*). A l'autopsie : lésions de pseudo-tuberculose typiques, dissé-

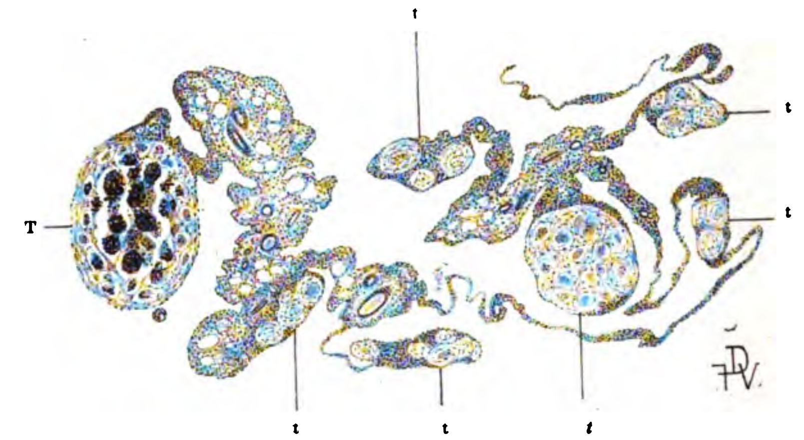


Fig. 8. — Pseudo-tuberculose échinococcique expérimentale du cobaye. Épiploon. Faible grossissement : × 35.

minées dans tout l'épiploon légèrement rétracté, depuis la rate jusqu'au pylore. Sur la coupe figurée, on reconnaît une série de petites granulations (t, t, t,) incluses dans les replis capricieux de l'épiploon — ou plus exactement *accolées* aux replis épiploïques. Ces granulations sont

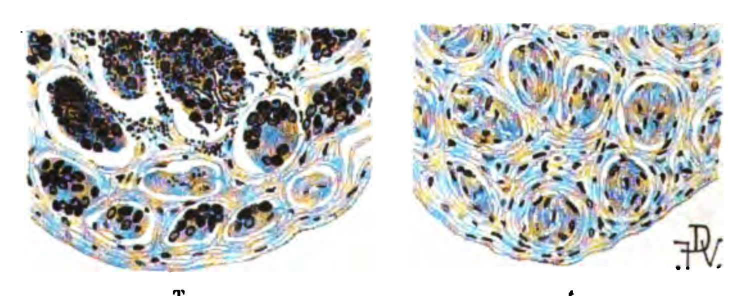


Fig. 9. — Deux des pseudo-tubercules de la figure 8, à un plus fort grossissement : × 150.

formées par des nodules à disposition concentrique, tantôt isolés, tantôt agminés en amas plus ou moins volumineux.

La figure 9 va nous permettre de pénétrer dans le détail de deux de ces pseudo-tubercules (T et *t*).

Dans le premier (T), on aperçoit, emprisonnés dans les mailles d'un tissu fibreux lamellaire, des scolex morts, à protoplasma amorphe,

ayant, pour la plupart, conservé leurs plaques calcaires (que l'hématéine a colorées en violet-noir). Des crochets caractéristiques, semés en désordre, se voient à l'intérieur ou au voisinage de certains d'entre eux. Ce qui est surtout remarquable ici, c'est l'*incrustation calcaire* que subissent les scolex morts. On voit cette incrustation aller en s'accentuant à mesure qu'on avance vers le centre du nodule pseudo-tuberculeux, en même temps que le tissu conjonctif se raréfie.

Dans l'autre granulation (*t*), on observe un processus bien différent. La silhouette générale des scolex est encore reconnaissable ; mais ces éléments ont perdu leurs plaques calcaires et leurs crochets. Leur protoplasma, au lieu d'être amorphe, offre un aspect plus ou moins stratifié ; il est, de plus, pénétré par des cellules étoilées ou fusiformes, de nature nettement conjonctive. Ces scolex *remaniés*, méconnaissables, tendent à faire corps et à se confondre avec le fibroïde fondamental.

Momification calcaire et *organisation fibroïde* des scolex, tels sont les deux processus distincts que l'on peut voir coexister chez le même animal. Ce double processus de défense peut, d'ailleurs, *se trouver en défaut* chez le cobaye lui-même — qui offre pourtant une résistance remarquable à l'égard de tous les parasites. C'est ce qu'établit l'expérience suivante :

Expérience a. — Le 25 août 1905, nous inoculions dans le péritoine d'un autre cobaye, avec la seringue de Pravaz, un demi-centimètre cube de liquide et de sable hydatiques, de même provenance que pour le cobaye de l'expérience précédente (kystes du foie du mouton). L'animal est sacrifié le 12 décembre, soit *117 jours* après l'inoculation. Nous constatons, à l'autopsie, d'une façon générale, les mêmes lésions de pseudo-tuberculose que chez le premier cobaye. Mais nous remarquons qu'un des nodules, plus gros que les autres, présente un aspect demi-transparent. Examiné au microscope, sur des coupes sériées, ce nodule renfermait en son centre, — au milieu de scolex ayant subi l'organisation conjonctive (Cf. fig. 10, A) — deux vésicules hydatiques parfaitement vivantes, comme le démontrait la présence, à leur surface interne, d'une germinale nucléée et *glycogénée*.

Ainsi, le cobaye n'est pas absolument réfractaire à l'inoculation de scolex échinococciques, — contrairement à ce que nous avions cru pouvoir avancer à la suite de 46 expériences restées négatives (26 inoculations intra-péritonéales, 12 pleurales, 8 sous-cutanées)[1].

1. Dévé, Inoculations échinococciques au cobaye, *Société de Biologie*, 24 janvier 1903.

Reste à savoir si de telles vésicules jeunes, procédant de la métamorphose kystique d'un scolex, ont, *chez le cobaye*, une vitalité suffisante pour poursuivre leur développement. — Le fait suivant, qui remonte à l'époque de nos premières tentatives expérimentales (c'était exactement notre 18e expérience), nous semble autoriser cette réserve :

Expérience b. — Le 28 mai 1900, nous pratiquions chez un cobaye une inoculation intra-péritonéale de sable hydatique de kystes de mou-

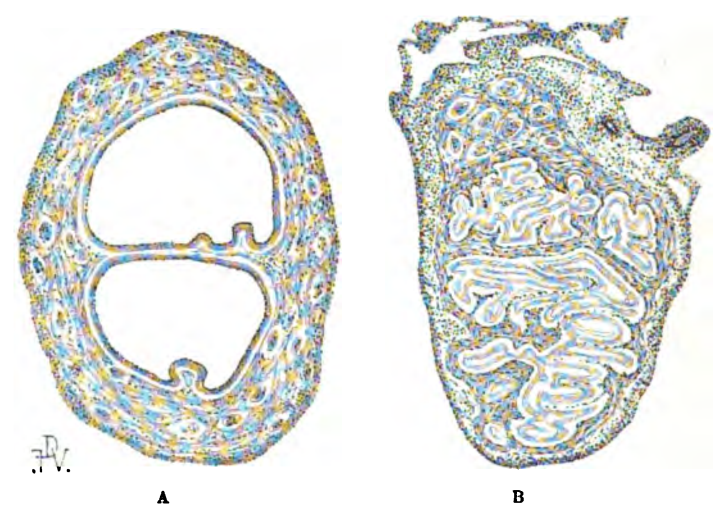


Fig. 10. — Deux pseudo-tubercules expérimentaux du cobaye, renfermant : A. deux vésicules échinococciques en activité; B, des vésicules en involution. Faible grossissement : × 35.

ton. L'inoculation était faite (comme dans l'expérience précédente, du reste) directement à travers la paroi abdominale avec la seringue de Pravaz : cette technique éliminait la possibilité de l'inoculation de vésicules échinococciques déjà formées. — L'animal meurt le 30 octobre, *155 jours* après l'inoculation. A la surface de son foie et dans son épiploon nous trouvons une demi-douzaine de nodules pseudo-tuberculeux. L'un d'eux attire notre attention par son volume et son aspect grisâtre, translucide; nous en pratiquons l'examen histologique. Il renfermait (fig. 10, B), à côté de scolex ayant subi l'organisation conjonctive habituelle, des vésicules hydatiques affaissées, plissées, réparties en 3 ou 4 groupes — que nous avions été, à cette époque, embarrassé pour interpréter. Le fait que nous avons rapporté il y a un instant nous en a fourni, cinq ans plus tard, l'explication : il s'agissait, sans doute pos-

sible, de vésicules nées des scolex inoculés, qui, après un commencement de développement, étaient entrées en involution définitive.

4° GRENOUILLE. — Nous rapprocherons des précédentes quelques expériences que nous avons faites chez la grenouille. Disons immédiatement que nos inoculations de sable échinococcique, pratiquées dans le sac lymphatique dorsal, sont restées, chez elle, constamment négatives.

La figure 11 a trait à deux de ces expériences. En A, est représenté un amas de scolex agglutinés par une substance fibrinoïde servant de

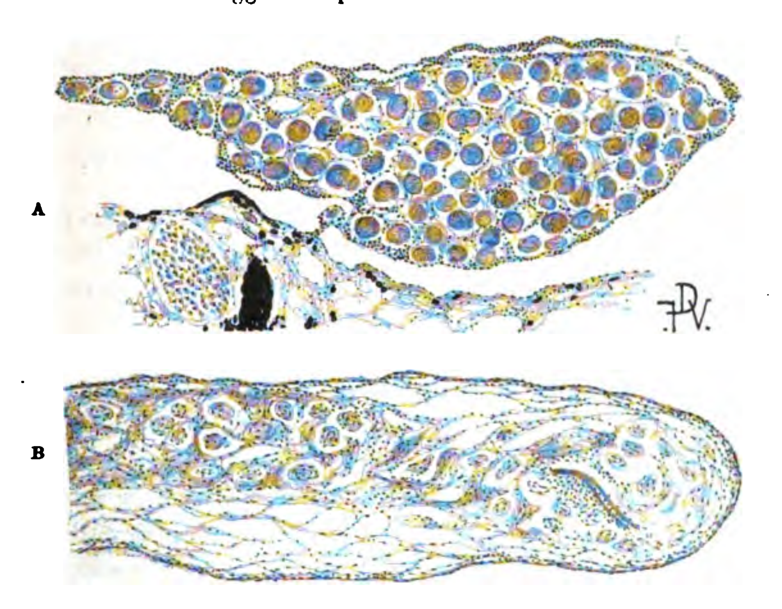


Fig. 11. — Pseudo-tuberculose échinococcique expérimentale de la grenouille : A, 3 jours après l'inoculation; B, 150 jours après l'inoculation (sac lymphatique dorsal). Faible grossissement : × 35.

support à de nombreux leucocytes (grenouille sacrifiée *3 jours* après l'inoculation).

En B, est figurée la coupe d'un petit placard blanc trouvé dans le sac lymphatique d'une grenouille, *149 jours* après l'inoculation : les phénomènes réactionnels du début sont éteints et l'on peut reconnaître un processus d'organisation conjonctive des scolex très analogue à celui que nous avons décrit chez le cobaye.

Résumé. — Si nous tentons maintenant de résumer en quelques lignes la constitution anatomique de la pseudo-tuberculose échinococcique, nous dirons que cette lésion peut se présenter sous trois aspects bien différents :

1er *type :* **Tubercule de corps étranger.**

Au centre, un débris de membrane hydatique feuilletée, avec ou sans crochets, avec ou sans pigment biliaire, avec ou sans cholestérine ou surcharge calcaire. Ce noyau central est entouré d'une couronne de cellules épithélioïdes entremêlées de cellules géantes. Autour d'elles, une zone conjonctive plus ou moins fibreuse isole le corps étranger du tissu-hôte.

2e *type :* **Organisation fibroïde des scolex.**

Les éléments caractéristiques (crochets, plaques calcaires) des scolex, isolés ou agminés dans un amas fibrino-leucocytaire, disparaissent. Il reste finalement un petit nodule conjonctif fibroïde sans signature.

3e *type :* **Vésicule échinococcique active.**

La granulation pseudo-tuberculeuse est formée ici par une petite *vésicule hydatique en activité*, entourée d'une atmosphère conjonctive jeune ; on constate une zone de cellules épithélioïdes et géantes au contact de sa cuticule. La zone conjonctive périphérique ne tarde pas à s'organiser en tissu fibreux lamellaire et l'on a alors sous les yeux un *kyste hydatique en miniature*, capable de poursuivre plus ou moins loin son évolution ultérieure.

VII. — PATHOGÉNIE

Envisagée d'une façon générale, la pseudo-tuberculose hydatique du péritoine se présente comme une *réaction de défense de l'organisme* contre les éléments échinococciques inertes (débris de membranes) ou vivants (scolex, capsules proligères, petites hydatides) disséminés dans la séreuse.

Deux processus principaux caractérisent les premiers stades de cette défense : 1° l'enrobement du corps étranger par un exsudat fibrineux; 2° un afflux de cellules migratrices.

La réaction fibrineuse se traduit par l'apparition de tractus blanchâtres plus ou moins ramifiés constituant une sorte de réseau flottant, qui « englue » et emprisonne les éléments échinococciques libres dans la séreuse[1]. Elle peut aboutir à la formation d'adhérences ou d'une véritable fausse membrane. Cette réaction est surtout manifeste dans les points où les corps étrangers entrent en contact avec l'endothélium péritonéal. Celui-ci ne tarde pas à disparaître, à ce niveau, et c'est ainsi que le nodule fait finalement corps avec la séreuse.

Quant aux cellules migratrices, sans parler d'un rôle antitoxique qu'on pourrait un peu hypothétiquement leur attribuer, elles sont chargées d'un important rôle mécanique que des expériences sériées permettent d'observer et de suivre. C'est là un spectacle des plus suggestifs.

Moins de douze heures après l'inoculation, on peut voir les petites têtes de ténia, emprisonnées par la fibrine (qui joue pour ainsi dire le rôle de « rétiaire »), en butte à l'attaque d'une armée de leucocytes. Ceux-ci les entourent étroitement. Certains d'entre eux, plus hardis, pénètrent dans leur infundibulum central d'invagination et, aux scolex les moins résistants, ils réussissent à arracher leurs crochets les uns après les autres. Et on les voit s'en charger et les porter au loin.

Pour les surprendre dans ce rôle, il suffit d'injecter un peu de sable hydatique dans le péritoine d'un cobaye ou dans le sac lymphatique d'une grenouille, et de prélever quelques gouttes de la sérosité après douze, vingt-quatre ou trente-six heures. On voit alors, au milieu des leucocytes polynucléaires neutrophiles et éosinophiles inactifs (au moins en apparence), de nombreux mononucléaires gros et moyens (macrophages et microphages) renfermant un, voire

1. DÉVÉ, Thèse, p. 57.

deux crochets réfringents. Comme les crochets sont de dimensions supérieures aux microphages, ces cellules sont obligées d'étirer leur protoplasma pour recouvrir leur proie (fig. 12 et 13). On surprend aussi parfois deux ou trois leucocytes attaquant le même crochet — un peu à la façon de plusieurs fourmis entraînant une mouche.

Que deviennent ces leucocytes « acanthophores »? Où

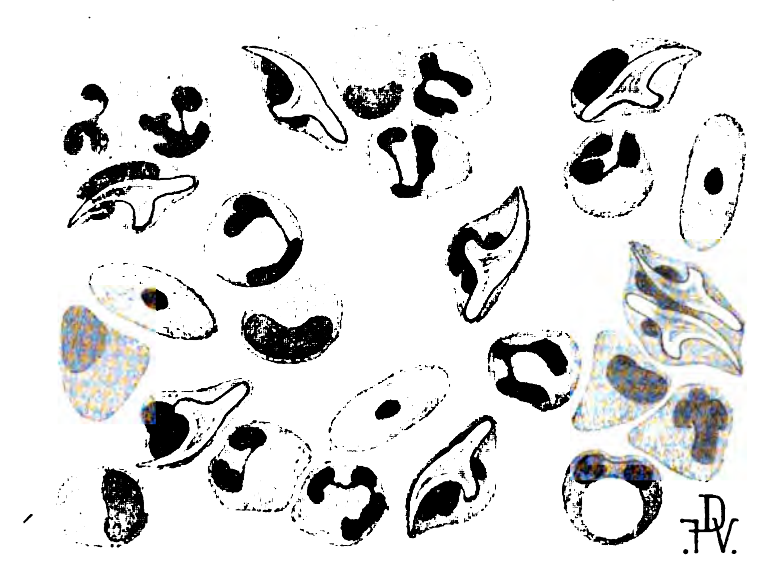


Fig. 12. — Sérosité de la grenouille, 12 heures après inoculation de sable hydatique dans le sac lympathique. Grossissement : × 750.

vont-ils? Que font-ils de leur fardeau? — Bien que, en vérité, ces questions n'aient qu'un intérêt assez secondaire, nous signalerons, à leur sujet, les deux faits suivants : α) Chez un cobaye auquel nous avions fait une inoculation intra-pleurale de sable hydatique, nous avons retrouvé des crochets dans deux ganglions rétro-sternaux correspondants. β) Une grenouille, dans le sac lymphatique dorsal de laquelle nous avions injecté du sable échinococcique, ne présentait, lorsque nous la sacrifiâmes après deux cent sept jours, aucune lésion appréciable, aucune trace de l'inoculation, dans l'étendue de sa séreuse. Par contre, nous fûmes surpris, en examinant — par hasard — son mésentère, d'y découvrir,

au niveau de sa racine, un amas colossal de crochets nus, « à sec » en quelque sorte, évoquant l'image d'un ossuaire.

La réaction phagocytaire dont nous venons de parler s'exerce facilement sur les scolex isolés ou en petits groupes. Elle peut devenir insuffisante lorsqu'il s'agit d'un gros amas de scolex. Les éléments situés au centre, en effet, se trouvent, pendant un certain temps, protégés par ceux qui les

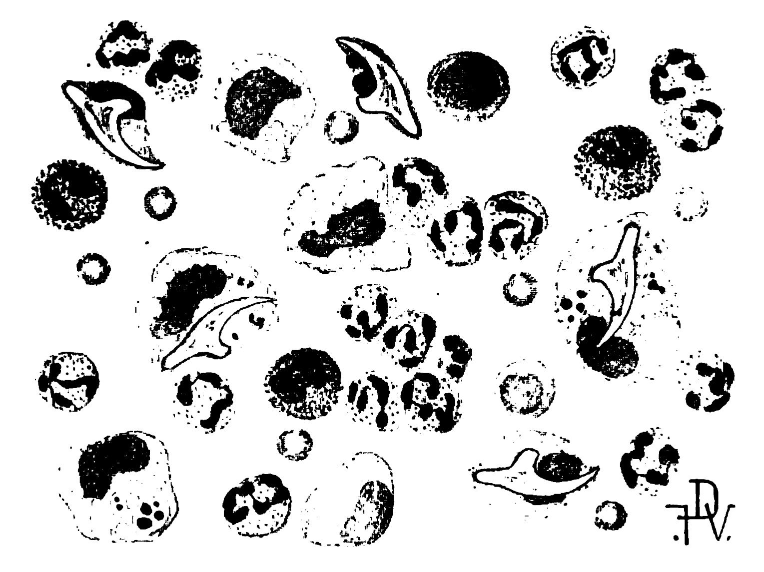


Fig. 13. — Sérosité péritonéale du cobaye, 24 heures après inoculation de sable hydatique dans la séreuse. Grossissement : × 700.

entourent et qui « occupent » les leucocytes assiégeants ; et ils peuvent mettre ce temps à profit pour se transformer en vésicule échinococcique.

Mais peut-être cette réaction leucocytaire n'explique-t-elle pas à elle seule la résistance de l'organisme. La défense de l'organisme ne comporte-t-elle pas, à côté de la phagocytose, un facteur humoral, l'élaboration de quelque *anti-corps* gênant ou arrêtant le développement des germes spécifiques inoculés?

Dès janvier 1901, nous avions entrepris une série d'expériences pour tenter de vérifier cette hypothèse. Afin de mettre le sable hydatique à l'abri de l'action phagocytaire,

nous l'enfermions dans des sacs de collodion que nous déposions dans le péritoine du cobaye. Or, dans aucune de nos cinq expériences chez cet animal nous n'avions vu les scolex subir, dans ces conditions, l'évolution vésiculaire. Un tel résultat paraissait venir à l'appui de l'existence d'une action humorale. Malheureusement pour cette hypothèse, *douze* expériences de contrôle que nous fîmes chez le lapin — animal chez lequel pareille action humorale ne doit pas exister *a priori*, puisque chez lui les kystes se développent constamment, *en dépit même de l'action phagocytaire* — restèrent (pour une raison que nous n'avons, d'ailleurs, pas élucidée) également négatives[1]. De même, des tentatives de *sérothérapie anti-échinococcique*, dans lesquelles nous avions successivement utilisé le sérum de cobayes[2], puis celui de chiens[3], « hyperimmunisés » par des injections sous-cutanées répétées de sable hydatique, demeurèrent douteuses ou échouèrent complètement.

Chez l'homme, il est un élément particulier susceptible d'intervenir pour empêcher le développement des germes hydatiques répandus dans le péritoine à la suite de la rupture d'un kyste hépatique : nous faisons allusion à l'épanchement de bile, au *cholépéritoine*, qui se produit fréquemment en pareille circonstance. Il semble, en effet, comme nous l'avons dit, que ce soit surtout en cas de cholépéritoine que l'on rencontre la pseudo-tuberculose hydatique. Mais nous avons établi, à l'aide de faits cliniques[4] et de faits expérimentaux[5], que la présence de bile dans le péritoine n'empêche pas *nécessairement* le développement des germes hydatiques déversés dans la séreuse. Le cas rapporté récemment par Picquet et Claeys[6] constitue une nouvelle démonstration de ce fait.

Les deux pseudo-tuberculoses échinococciques. — Au terme de cette étude pathogénique, nous ne saurions

1. Ces expériences étaient restées inédites.
2. DÉVÉ, Essai de sérothérapie anti-échinococcique, *Soc. de Biologie*, 24 janvier 1903.
3. Expériences inédites.
4. DÉVÉ, Thèse, p. 222, et *Revue de Chirurgie*, juillet 1902.
5. DÉVÉ, *Société de Biologie*, 17 janvier 1903.
6. PICQUET et CLAEYS, *Société anatomique*, avril 1906, p. 330.

trop insister sur la distinction capitale qui doit être faite entre la granulation pseudo-tuberculeuse, lésion de défense (*pseudo-tubercule de guérison*) et la granulation constituée par une vésicule vivace, aux premiers stades de son développement (*pseudo-tubercule prémonitoire de l'échinococcose secondaire*). Ces DEUX *pseudo-tuberculoses échinococciques*, dont la signification est si différente, sont à peu près impossibles à séparer l'une de l'autre à l'œil nu — au cours de l'intervention chirurgicale. Seul, un examen histologique des lésions prélevées pourra trancher le diagnostic. Il ne faudra pas oublier, au surplus, que *les deux lésions coexistent souvent.*

VIII. — INTÉRÊT CHIRURGICAL DE CETTE LÉSION

Est-il besoin d'insister longuement sur l'intérêt que la connaissance de la pseudo-tuberculose hydatique du péritoine présente pour le chirurgien?

Nous nous contenterons de rappeler, à cet égard, les faits suivants : Chez la malade de De Quervain le diagnostic de la rupture d'un kyste hépatique avait été fait. Cependant, à la laparotomie, l'aspect des lésions rappelait à ce point les lésions de la péritonite tuberculeuse que l'opérateur eut un instant des doutes sur l'exactitude du diagnostic porté. — Picquet et Claeys notent dans leur observation que chez leur malade atteint de kystes multiples de l'abdomen reconnus à l'opération, les lésions pseudo-tuberculeuses « rappelaient si bien les granulations de la péritonite tuberculeuse qu'un moment on put se demander s'il n'y avait pas coïncidence des deux affections ».

L'erreur de diagnostic fut commise par l'opérateur dans le cas de Debove[1]. Il s'agissait d'une jeune fille ayant été prise brusquement d'une douleur dans l'hypocondre droit, douleur à la suite de laquelle son ventre s'était mis à augmenter de volume. Une ponction de l'abdomen avait donné un liquide si fortement coloré par la bile qu'on pensa avoir ponctionné une vésicule biliaire distendue. Un chirurgien appelé fit la laparotomie. Or, la présence de granulations blanches

1. DEBOVE, *Société méd. des Hôp.*, 9 décembre 1892.

sur le péritoine lui *fit porter le diagnostic de péritonite tuberculeuse*. Il referma le ventre. — Un an plus tard, la malade rentrait à l'hôpital, atteinte de kystes multiples de la cavité abdomino-pelvienne.

Nous avons retrouvé une observation de Cramer, intitulée : *Tuberculosis peritonei mit Echinococcus hepatis subphrenicus*[1], qui doit concerner, la chose ne fait pour nous guère de doute, un fait de *pseudo-tuberculose échinococcique du péritoine* (*avec cholépéritoine hydatique*). Voici cette observation :

« Femme admise à l'hôpital le 17 juillet 1895.

Antécédents : Il y a dix mois, apparition de douleurs dans le ventre et d'une tuméfaction à l'épigastre. Le soir de la Pentecôte 1895, subitement, évanouissement, syncope et fort collapsus. *On constate à la suite de cet accident que la voussure abdominale a disparu.* A cette époque, la malade demeura plusieurs jours au lit et eut des douleurs dans la partie inférieure de l'abdomen. Quelques semaines plus tard, la tumeur reparaissait à nouveau et augmentait de volume. Pas de tuberculose dans les antécédents héréditaires. »

A l'examen de la malade, on constate une tumeur de la région sous-phrénique ayant refoulé en bas le foie et l'estomac.

Opération le 18 juillet : « Incision sur la tumeur. *Il s'écoule du péritoine un liquide jaunâtre.* On constate que *l'cstomac et une anse intestinale sont couverts de petits nodules blancs de la grosseur d'une tête d'épingle.* » Plus loin se présente une poche à paroi flasque ayant refoulé le foie et l'estomac : on pense qu'il s'agit d'une poche de péritonite tuberculeuse enkystée, et on l'incise. Il en sort un liquide trouble, jaunâtre, contenant des scolex... Marsupialisation. Suites simples malgré une cholérragie abondante. La malade sort guérie. Revue le 12 mai 1896, elle ne présentait pas de récidive.

Ne se serait-il pas agi également de pseudo-tuberculose échinococcique, liée à une rupture latente du kyste, dans le cas rapporté par Quénu à la Société de Chirurgie ? « Nous trouvâmes, disait ce chirurgien[2], d'une part un kyste hydatique du foie, et d'autre part, une éruption de *granulations tuberculeuses* du péritoine »; capitonnage; guérison.

Quoi qu'il en soit, il est deux circonstances dans les-

1. Allgem. ärztlicher Verein in Köln, 13 janv. 1896, in *Deutsch. med. Woch.* (Vereins Beilage), Nr. 31, 26 nov. 1896, p. 212.

2. *Société de Chirurgie*, 10 janvier 1900, obs. V.

quelles l'opérateur devra penser plus particulièrement à la pseudo-tuberculose échinococcique :

1° Lorsque, au cours de la laparotomie destinée à traiter un kyste hydatique du foie (diagnostiqué cliniquement et vérifié à l'opération), il constatera des « granulations tuberculeuses » disséminées sur le péritoine ou l'épiploon du malade;

2° Lorsque, au cours d'une laparotomie exploratrice — pour une affection abdominale de nature indéterminée, le kyste du foie n'étant pas reconnu — il se trouvera en présence d'un épanchement bilieux accompagné de « granulations » disséminées sur le péritoine.

Nous voudrions insister, en terminant, sur l'intérêt qu'il y a — la symptomatologie de la rupture des kystes du foie dans le péritoine restant parfois très fruste — à *explorer* SYSTÉMATIQUEMENT *l'épiploon* au cours de toute laparotomie pour kyste hydatique du foie. La constatation de granulations pseudo-tuberculeuses permettrait de faire de sérieuses réserves au sujet de l'éclosion tardive éventuelle d'une échinococcose secondaire de l'abdomen.

Le chirurgien devra-t-il, en pareille circonstance, se borner à constater la lésion et à en prélever un échantillon pour l'examen histologique?

Une exploration aussi soignée que possible du reste de l'abdomen, et particulièrement de ses régions déclives (fosses iliaques et bassin), serait d'abord indiquée, selon nous, pour s'assurer qu'il n'existe pas, *dès ce moment*, des kystes secondaires en ces points. L'opérateur devrait-il réséquer préventivement l'épiploon? Devrait-il tenter de détruire les granulations en frottant la surface péritonéale avec une compresse stérile? Ce sont questions que nous avons déjà posées dans notre thèse et auxquelles les chirurgiens n'ont point encore répondu, à notre connaissance.

En tous cas, il serait probablement illusoire, et il ne serait pas sans de sérieux inconvénients, de pratiquer en pareil cas des lavages antiseptiques ou même des attouchements antiseptiques un peu étendus (avec une solution formolée ou autre), dans l'espoir de tuer les kystes encore au début de leur développement.

VI

NÉPHRITES EXPÉRIMENTALES

PAR ACTION LOCALE SUR LE REIN

PAR MM.

Léon BERNARD et **LAEDERICH**
Médecin — Interne
des Hôpitaux.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR LANDOUZY)

Pour étudier expérimentalement les effets sur l'organisme des altérations du rein, il paraît indispensable de créer des lésions de cet organe à l'aide de méthodes, qui n'influencent pas en même temps l'état des autres viscères de l'économie. La ligature des deux uretères, et surtout la néphrectomie double répondent à ce désideratum; mais il s'agit là de méthodes brutales, qui entraînent rapidement la mort. Il peut être utile d'observer des lésions rénales pures mais lentes; on ne peut guère employer dans ce but les autres procédés expérimentaux. qui consistent à provoquer des néphrites toxiques ou infectieuses par voie sanguine, ou des néphrites infectieuses par voie urétérale. Ces altérations, dont l'intérêt provient de ce que leur pathogénie est calquée sur celle des mêmes lésions chez l'homme, ont, au point de vue spécial que nous envisageons, l'inconvénient majeur de pouvoir s'accompagner, de par leur déterminisme même, de lésions toxiques ou infectieuses de tout l'organisme.

Force est donc de trouver des procédés qui détruisent

lentement le parenchyme rénal, tout en localisant strictement leur action à celui-ci. Nous en avons essayé un certain nombre, dont trois nous ont donné des résultats satisfaisants, que nous rapportons ici; ce sont : l'injection de paraffine fondue dans le bassinet; les cautérisations ignées du parenchyme rénal; les injections de substances toxiques ou caustiques dans ce parenchyme.

1° *Injection de paraffine fondue dans le bassinet.* — Nous avons opéré sur le lapin[1]. Le rein, le bassinet et l'origine de l'uretère étant mis à nu, on injecte dans le bassinet de de 1^{cc},5 à 2 cc. de paraffine Dumaige fusible à 48°, préalablement stérilisée à l'autoclave à 120°, et maintenue très chaude, à environ 60°, au moment de l'injection pour éviter sa solidification dans l'aiguille. Sous l'influence de cette injection, le rein se distend, durcit et pâlit. La paraffine, aussitôt solidifiée, forme une masse qui moule complètement le bassinet. On remet alors le rein en place et on suture. La même opération est répétée sur l'autre rein de 7 à 10 jours après la première.

Plusieurs lapins sont morts subitement à la fin de l'opération; nous avons reconnu que cet accident résulte d'embolies dues à la coagulation du sang dans la veine rénale lorsque la paraffine est injectée à une température trop élevée. Sur un autre, infecté au cours de l'opération, les reins présentaient les lésions suppurées de la néphrite rayonnante d'Albarran. Nous rapporterons ici l'étude de deux lapins; les animaux maigrirent dès la première opération; un a présenté de l'œdème de la tête; l'urine, recueillie dans la vessie, contient de l'albumine.

L'un des lapins, sacrifié 34 jours après la seconde opération, a ses reins à peine augmentés de volume (R. dr. : 10 gr.; R. g. : 13 gr.). Le bassinet est rempli de véritables calculs, très durs, jaune pâle, constitués par des dépôts d'urates autour de fragments de paraffine. A la coupe, la substance corticale est très pâle, la substance médullaire a conservé sa coloration. Au microscope, on note des lésions étendues et complexes : dans la région médullaire, les tubes excréteurs sont les uns dila-

1. Toutes nos opérations ont été faites par voie lombaire, sans l'usage d'anesthésiques, ni d'antiseptiques, mais avec une asepsie aussi rigoureuse que possible.

tés et tapissés par un épithélium normal mais aplati, les autres comprimés, avec un épithélium profondément altéré. Entre ces tubes, on constate de la congestion et un certain degré d'infiltration leucocytaire. Dans la zone corticale, la plupart des tubuli sont dilatés, d'autres sont comprimés; quelques-uns, d'ailleurs rares, ont conservé leur épithélium intact; d'autres, beaucoup plus nombreux, présentent des lésions de plasmolyse périnucléaire à tous ses stades; un grand nombre enfin montrent un épithélium complètement détruit, réduit à une mince lamelle; ces tubes contiennent souvent des cylindres. Les glomérules sont beaucoup moins altérés; quelques-uns montrent une dilatation de la cavité glomérulaire et un certain degré de prolifération cellulaire dans les pelotons vasculaires. Entre les tubuli, le tissu conjonctif est en réaction intense; on assiste à tous les stades de la sclérose, embryonnaire en certains points, adulte dans d'autres; mais cette sclérose, qui atteint son maximum de développement sous la capsule du rein, n'est point encore très considérable.

Chez le second lapin, sacrifié 60 jours après l'opération, nous avons trouvé des lésions rénales très comparables : mêmes calculs dans le bassinet du rein gauche, très augmenté de volume (26gr,2), et très pâle; le rein droit était moins altéré apparemment, et le bassinet ne contenait pas de calculs.

Au microscope, mêmes lésions que chez le lapin précédent; mais ici la sclérose, plus ancienne, est beaucoup plus développée, notamment dans le rein gauche, où tous les tubes sont entourés d'un anneau de tissu conjonctif adulte, souvent très épais; les glomérules sont relativement peu altérés.

En résumé, ce procédé réalise une sorte de néphrite interstitielle lithiasique; la paraffine se conglomère dans le bassinet en fragments, autour desquels se déposent des cristaux d'urates; et les reins présentent une légère dilatation des tubes, avec lésions plus ou moins intenses de leur épithélium, mais surtout une sclérose intertubulaire d'autant plus prononcée que la survie est plus longue.

2° *Cautérisations ignées dans le parenchyme rénal.* — Ce procédé, déjà employé par Castaigne et Rathery, nous l'avons pratiqué de la manière suivante : le rein étant mis à nu par voie lombaire, on larde le parenchyme rénal d'une série de pointes de feu avec la pointe fine du thermo-cautère chauffée au rouge sombre; ces cautérisations doivent être espacées de 2 à 3 mm.; elles doivent être assez profondes pour intéresser toute l'épaisseur de la substance corticale. Elles déter-

minent souvent des hémorrhagies assez abondantes, mais généralement faciles à arrêter par tamponnement. On rentre ensuite le rein et on suture.

Nous avons ainsi traité 4 cobayes et 2 lapins, en cautérisant les deux reins à un intervalle de quelques jours ; sur trois animaux, nous avons fait une seconde série de cautérisations quelque temps après la première.

Nos résultats doivent être rangés en deux catégories : chez 3 cobayes, la cautérisation a dépassé le but que nous nous proposions ; les animaux ont succombé de 36 à 72 heures après la cautérisation du second rein, comme après une néphrectomie double.

A l'autopsie les deux reins plongés dans une gangue fibro-graisseuse épaisse, apparaissent nécrosés totalement ou partiellement, blanchâtres, granuleux.

Le microscope montre la nécrose des épithéliums rénaux, étendue à tout le parenchyme ou en respectant quelques portions, dans lesquelles les tubes sont dilatés ; les zones de nécrose sont envahies par des leucocytes, qui englobent et pénètrent les tubes ; il existe en outre quelques foyers hémorrhagiques.

Au contraire, chez un cobaye et 2 lapins, nous avons obtenu une survie plus longue et des lésions plus intéressantes.

Le cobaye a subi une cautérisation du rein droit et deux cautérisations du rein gauche, à 3 mois et demi d'intervalle. Sacrifié 5 mois après la première opération, 42 jours après la dernière, il présentait à l'autopsie des reins bosselés, à surface criblée de profondes dépressions cicatricielles ; la capsule était très épaissie ; et à la coupe la substance corticale, notablement amincie, était très pâle et striée de bandes de sclérose. L'urine contenue dans la vessie n'était pas albumineuse. Au microscope, les deux reins présentent un épaississement de la capsule et des bandes de tissu conjonctif adulte qui segmentent le parenchyme en plusieurs îlots. Quelques lobules sont demeurés normaux, mais la plupart sont envahis par une sclérose fibrillaire qui entoure presque tous les tubes et quelques glomérules. La plupart des tubuli, dans tous les lobules, sclérosés ou non, présentent des lésions de plasmolyse périnucléaire assez intenses. Nombres de tubes droits de la région papillaire contiennent des cellules desquamées.

Un de nos lapins, sacrifié 27 jours après la cautérisation du rein

gauche et 15 jours après celle du rein droit, présentait une nécrose presque totale du rein droit; mais le rein gauche était notablement diminué de volume, enveloppé d'une capsule très épaissie; à la coupe, le parenchyme se montrait strié de nombreuses bandes de sclérose rayonnant vers le centre.

Au microscope, de larges bandes de tissu cicatriciel répondent au trajet des pointes de feu; dans les intervalles, la sclérose est plus discrète; elle encercle tous les tubes et les vaisseaux, mais respecte les glomérules. De plus, le rein est très congestionné : les lésions épithéliales sont très accusées, surtout sous l'aspect de plasmolyse périnucléaire.

Le second lapin a subi successivement deux cautérisations de chaque rein, à 1 ou 2 mois d'intervalle. Sacrifié 140 jours après la première, et 12 jours après la dernière, il montrait à l'autopsie des reins considérablement diminués de volume, entourés d'une gangue fibro-graisseuse épaisse, très adhérente; ces reins sont de consistance dure; à la coupe, ils montrent de nombreuses et larges stries blanches, scléreuses, rayonnant de la superficie vers le centre; entre ces bandes, le parenchyme est d'apparence normale. L'urine contenue dans la vessie est albumineuse. Au microscope, les deux reins présentent de larges bandes de tissu conjonctif adulte dans lesquelles on ne reconnaît plus aucune trace de glomérules ni de tubes. Les parcelles de parenchyme rénal enserrées entre ces bandes fibreuses sont elles-mêmes envahies par une sclérose extrêmement diffuse, généralisée, qui encercle chaque tube et chaque glomérule d'un anneau fibreux plus ou moins épais. Beaucoup de ces tubes sont dilatés, leur épithélium est abrasé, et leur lumière contient des cylindres. D'autres tubes assez nombreux ne sont pas distendus, mais présentent des lésions plus ou moins marquées de plasmolyse. Les glomérules, moins atteints que les tubes par la sclérose, semblent toutefois un peu moins perméables au sang que normalement.

En résumé, chez ces animaux nous avons réussi à provoquer des destructions partielles et lentes du rein par la diffusion d'une sclérose dans tout le parenchyme; cette altération est extrêmement marquée, associée à quelques lésions épithéliales plus ou moins intenses.

3° *Injection de substances toxiques ou caustiques dans le parenchyme rénal.*

On met à nu le rein et son pédicule, et on place sur ce pédicule une pince à forcipressure dont les mors sont garnis de caoutchouc, de façon à interrompre momentanément la circulation dans le rein et à éviter le passage dans la circulation générale des substances qu'on injecte dans le parenchyme rénal. Comme substances à injecter nous avons

choisi : le sublimé à 1/1000, l'acide chromique à 1/100, le chlorure de zinc à 1/10, et le cantharidate de potasse à 0,5/100.

Après avoir injecté de 1/4 à 1 cc. de ces solutions dans le parenchyme rénal par piqûres espacées, on laisse écouler par ces piqûres le sang que contient le rein, et on attend dix minutes avant de retirer la pince qui comprime le pédicule, pour permettre au toxique de bien se fixer *in situ*. Lorsqu'on retire la pince, il se fait toujours des hémorragies par les orifices des injections, et parfois l'écoulement du sang est assez abondant, mais on arrive à l'arrêter en quelques minutes par tamponnement. On remet alors le rein en place, et on suture.

Grâce à la précaution du pincement du pédicule, il ne se produit dans l'économie aucune diffusion du liquide injecté : en effet, lorsque, après avoir opéré sur un rein, on enlève par néphrectomie le congénère, celui-ci, sensiblement normal, ne présente aucune des lésions provoquées sur l'autre par l'injection.

Dans nos premières expériences, nous nous sommes servis de solutions trop concentrées sans doute, car 8 animaux sur 12 ont succombé rapidement, avec une nécrose totale des reins. Mais chez deux cobayes et chez deux lapins, nous avons réussi à provoquer soit avec du cantharidate de potasse, soit avec du chlorure de zinc, des lésions de néphrite aiguë ou subaiguë, surtout épithéliales dans le premier cas, lentes et surtout interstitielles dans le second.

Après les injections de cantharidate, les reins montrent toutes les lésions des néphrites aiguës : congestion intense avec foyers hémorragiques, dilatation des tubuli dont l'épithélium montre diverses altérations : plasmolyse, tuméfaction trouble, nécrose, desquamation ; nombreux cylindres dans les tubuli, et hémorragies intra-glomérulaires. En outre le tissu interstitiel entre également en réaction ; chez un cobaye sacrifié 21 jours après l'opération, il forme déjà des anneaux assez épais, où abondent les cellules conjonctives jeunes, autour de tous les tubuli et des glomérules.

Après les injections de chlorure de zinc, les animaux, qui avaient survécu, présentèrent des lésions très marquées de leurs reins : chez un lapin, mort 26 jours après l'injection du second rein, les reins étaient

entourés d'une capsule très épaisse; la substance corticale était striée de bandes de sclérose. Au microscope, on voit partir de la capsule, considérablement épaissie, des bandes fibreuses qui partagent le parenchyme en plusieurs îlots. Dans ceux-ci, chaque tube et chaque glomérule sont entourés d'un anneau de tissu conjonctif, la cavité des glomérules est distendue; les bouquets vasculaires sont tantôt atrophiés, tantôt en prolifération cellulaire. Beaucoup de tubes sont atrophiés et leur épithélium est comme ratatiné ou bien en plasmolyse périnucléaire. Toutefois un certain nombre de tubes ont conservé un aspect normal.

Chez un autre lapin, les injections purent être répétées 2 fois sur chaque rein dans un laps de trois mois; sacrifié 3 mois et demi après la première injection du second rein, 9 jours après la seconde injection, il présentait deux reins enveloppés d'une gangue fibro-adipeuse extrêmement épaisse, résistante et adhérente; à la surface des reins, nombreuses stries de sclérose ancienne, et sur le rein récemment opéré, zones nécrosées. Au microscope, on voit partir de la capsule de larges bandes de sclérose; les portions de parenchyme, qu'elles limitent, sont envahies par une sclérose diffuse qui entoure d'un anneau de tissu conjonctif chaque tube et chaque glomérule. La plupart des tubes sont très altérés, dilatés, ou comprimés; ils présentent presque tous diverses lésions de leur épithélium; abrasion ou plasmolyse périnucléaire à divers degrés. Les glomérules sont tassés, d'aspect plus dense que normalement; les noyaux y paraissent être en nombre exagéré.

Dans le rein récemment opéré, mêmes lésions de sclérose avec, en plus, de nombreux foyers hémorragiques et des zones de nécrose avec envahissement leucocytique, qui montrent bien le processus initial de la sclérose.

En résumé, le chlorure de zinc, injecté dans le rein, y détermine des lésions de sclérose diffuse, étendue, auxquelles les animaux résistent assez longtemps; elles sont plus remarquables que celles que provoque l'injection des autres substances, que nous avons essayées.

L'ensemble de nos expériences démontre bien qu'il est possible de créer des néphrites scléreuses lentes, à l'état pur en quelque sorte, primitives et solitaires, par des procédés qui frappent le rein directement et exclusivement; de tous, ceux qui nous ont donné les meilleurs résultats en ce sens sont les pointes de feu répétées et les injections de chlorure de zinc.

Ces lésions de sclérose rénale, si prononcées qu'elles soient, sont bien différentes de celles que la pathologie de

l'homme nous révèle : elles sont bien diffuses, étendues, associées à quelques lésions épithéliales; mais elles restent presque exclusivement péri-tubulaires : les glomérules sont peu atteints; la paroi propre des artères ne l'est jamais. Il y a là une différence histo-pathologique notable qui doit entraîner une différence physio-pathologique. Toutefois le fonctionnement du rein est certainement gravement troublé par ces profondes altérations, et il l'est d'une manière lente et isolée. Or ce sont là les conditions que réclame le médecin, désireux d'étudier les conséquences sur l'organisme de ces troubles fonctionnels.

De fait, ces procédés ont été employés par le Dr Darré[1], dans sa très remarquable étude : « De l'influence des altérations du rein sur les glandes surrénales. » Nous-mêmes les avons utilisés pour étudier le retentissement sur le foie des altérations du rein.

(1) Darré, *Th. Paris*, 1907.

VII

SUR L'EXISTENCE DE SUBSTANCES NÉPHRO-POIÉTIQUES

AU COURS DES RÉGÉNÉRATIONS ET DU DÉVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE DU REIN

PAR MM.

P. CARNOT et **A. LELIÈVRE**

(LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS)

Le présent travail a pour but de montrer que, pendant les phases de prolifération active du rein (et notamment au cours des régénérations et du développement embryonnaire de cet organe), il y a production de certaines substances capables d'exciter la multiplication des cellules rénales, et, par conséquent, de diriger le processus d'hyperplasie.

Ces substances néphro-poïétiques déterminent les mêmes effets chez des animaux neufs, ce qui permet d'en démontrer facilement l'existence. Elles peuvent être utilisées en thérapeutique, en vue de provoquer artificiellement la régénération du rein.

Il s'agit là, d'ailleurs, d'une loi générale applicable à différents organes.

Ces recherches se rattachent directement à une série d'autres expériences sur le problème thérapeutique des régénérations d'organes, que nous avons déjà, en partie, publiées [1]. Nous en rappellerons brièvement les lignes directrices :

1. P. Carnot, Les régénérations d'organes, J.-B. Baillière, 1899, et le Problème thérapeutique des régénérations d'organes. *Presse médicale*, 6 janvier 1900.

Lorsqu'un organe, le rein, par exemple, est anatomiquement lésé par l'action passagère de causes mécaniques, toxiques ou infectieuses, on ne peut espérer son retour au fonctionnement antérieur que si les cellules dégénérées ont été remplacées par de nouvelles, que s'il y a eu, en un mot, régénération de l'organe. Il y a donc un grand intérêt à provoquer cette régénération.

Or, si des cellules hautement différenciées se multiplient d'une façon anormale, c'est qu'elles y sont incitées par des causes diverses, qu'il est fort important de connaître, de discipliner, et d'utiliser thérapeutiquement.

Les causes de la prolifération cellulaire sont multiples. Certaines sont d'ordre mécanique (présence de corps étrangers, par exemple). D'autres sont d'ordre chimique (action de la cantharide, de l'huile phosphorée, de la plupart des substances qui, au cours de l'inflammation, provoquent, simultanément, la dégénérescence et la prolifération cellulaire). D'autres sont d'ordre infectieux (agents infectieux des épithélioses, depuis les verrues jusque, peut-être, au cancer). D'autres, enfin, sont d'ordre physiologique : ce sont ces dernières, seules, qui nous intéressent ici.

Les excitants physiologiques de la prolifération cellulaire sont de divers ordres :

C'est ainsi que la suralimentation (et principalement la suralimentation carnée) provoque, plus ou moins activement, la prolifération cellulaire : nous avons montré, par exemple, dans le travail précédemment cité, que la queue du têtard, après résection, ne repousse que très lentement, lorsque l'animal est maintenu à jeun; elle repousse, au contraire, d'autant plus vite, qu'on le nourrit plus abondamment, principalement si cette nourriture est de la viande, et, surtout, de la substance testiculaire. L'un de nous vient de montrer, d'autre part[1], que les animaux mis au régime carné présentent, au niveau du rein, de multiples rangées de cellules, et de nombreuses figures de prolifération

1. LELIÈVRE, Modifications de la cellule rénale au cours du régime carné. *CR. Société Biologie*, 26 janvier 1907, et Recherches expérimentales sur l'évolution et le fonctionnement de la cellule rénale. *Journal d'anatomie*, n° 3, 1907.

cellulaire ; mais les doses nécessaires sont, en réalité, considérables.

Il semble que les produits de l'activité glandulaire ont, également, une activité proliférative sur les cellules correspondantes : des injections intra-veineuses d'urine, d'urée, qui exagèrent le fonctionnement du rein, nous ont paru, notamment, en faciliter la régénération.

Nous avons montré, d'autre part, que l'opothérapie semble favoriser les régénérations, et que, par conséquent, il existe, dans chaque organe, une substance, plus ou moins spécifique, qui aide à la prolifération cellulaire de cet organe : or, tout organe qui vit est en régénération permanente, et remplace constamment ses cellules.

Mais on comprend que cet excitant de la prolifération cellulaire soit beaucoup plus actif dans les périodes où la rénovation de l'organe se fait avec le plus d'intensité ; à cet égard, il est important d'étudier l'activité cyto-poïétique des organes, d'une part au cours du développement embryonnaire ; d'autre part au cours de la régénération provoquée.

Au cours du développement embryonnaire, il se produit une série de substances, plus ou moins spécifiques, influant sur la cyto-poïèse. Les corps d'embryons de plante ou d'animal contiennent différents excitants d'ordre général : c'est ainsi que, dans des expériences avec M. Cornil, nous avons utilisé le jaune d'œuf aseptique pour provoquer localement des régénérations du foie ; l'action des lécithines sur la croissance est, d'ailleurs, bien connue depuis les expériences de Danilewski. Mais, de plus, il semble qu'il y ait, dans les organes embryonnaires en multiplication rapide, une substance cyto-poïétique plus énergique, et aussi plus spécifique, portant son action sur l'élément anatomique similaire. Nous avions constaté, en 1900, qu'une greffe de foie sur le péritoine s'était développée, au lieu de s'atrophier, après une série d'injections intra-péritonéales d'extraits hépatiques d'embryon ; il en fut de même d'une greffe de reins, après injection d'extraits rénaux embryonnaires. Ce sont ces essais d'utilisation des organes embryonnaires que nous avons repris, d'une façon plus méthodique,

et avec une meilleure technique, et qui feront l'objet de la deuxième partie de ce travail.

Lors des régénérations provoquées, après soustraction mécanique d'une partie du tissu ou de l'organe, la prolifération cellulaire abondante qui se produit, paraît être, elle aussi, en rapport avec la présence de substances cyto-poïétiques actives. C'est ainsi qu'avec Mlle Deflandre[1], nous avons montré qu'après une saignée, et pendant la crise de rénovation sanguine consécutive, le sang et la moelle osseuse acquièrent une activité hémo-poïétique telle, que leur administration à des animaux neufs provoque une réaction intense de la moelle osseuse, et une hyperglobulie considérable. Cette propriété a pu être utilisée en thérapeutique, et nous avons obtenu des résultats très remarquables dans le traitement de plus de trente cas d'anémie de diverse nature. Sonneville et Minet ont, de leur côté, obtenu des résultats confirmatifs de même ordre.

Nous avons constaté, également, l'activité cyto-poïétique du sang et de différents organes (reins, foie, capsules surrénales, pancréas), après résection étendue de ces organes et pendant leur phase de prolifération régénératrice, et avons appliqué cette méthode thérapeutique au traitement de diverses affections (albuminurie, diabète, etc.) caractérisées par une insuffisance fonctionnelle de ces organes[2].

Ce sont les résultats très précis, consistant en prolifération cellulaire intense, que nous avons obtenus, en administrant à des animaux neufs le sérum et les reins d'animaux préalablement néphrectomisés, qui feront l'objet de la première partie de ce travail.

Nous étudierons donc la prolifération rénale, provoquée, d'une part par le sang ou les organes des animaux préalablement néphrectomisés et en pleine phase d'hyperplasie régénératrice; d'autre part par l'extrait de rein embryonnaire. Nous comparerons les proliférations obtenues, chez

1. P. Carnot et Mlle Deflandre, Sur l'activité hémo-poïétique du sérum et de différents organes au cours de la régénération du sang. *CR. Ac. Sciences*, 27 août et 17 septembre 1906.

2. Carnot, Sur l'activité cyto-poïétique du sang et des organes régénérés au cours des régénérations viscérales. *S. Biologie*, 24 novembre 1906.

des animaux neufs, par l'action de ces substances néphro-poïétiques, avec celles observées au cours de la régénération post-traumatique, ou du développement embryonnaire.

*
* *

I. — SUBSTANCES NÉPHRO-POÏÉTIQUES AU COURS DES RÉGÉNÉRATIONS RÉNALES

Lorsque, par des techniques appropriées [1], telles que la résection d'un rein, on provoque, chez des animaux, une hyperplasie régénératrice du parenchyme rénal subsistant, on constate, après un certain temps, une prolifération rénale intense.

Lorsqu'on administre à des animaux neufs le sérum ou le parenchyme rénal hyperplasié provenant des animaux ainsi préparés, on constate, également, au niveau du rein une prolifération cellulaire intense, très comparable à celle observée dans le premier cas.

Pour rendre cette comparaison plus évidente, nous allons examiner successivement, avec quelques détails, les phénomènes observés, d'une part chez les animaux en régénération rénale après résection, d'autre part chez les animaux injectés avec les organes des premiers.

A. **Hyperplasie régénératrice du rein après néphrectomie unilatérale.**

Pour provoquer la régénération rénale, nous pouvions avoir recours à un certain nombre de moyens : nous avons choisi la méthode des résections étendues pour éliminer un certain nombre de conditions accessoires (et notamment la production de néphrotoxines) qui auraient compliqué le problème. Parmi ces résections, nous avons systématiquement renoncé aux résections partielles, parce qu'il y a une zone de nécrose, avec production de substances nocives, susceptibles de troubler l'expérience. Nous avons donc utilisé une technique uniforme qui consiste à faire, chez un

1. Pour les détails de technique histologique, nous renvoyons aux indications données par l'un de nous (*Journal de l'Anatomie*, juin 1907 et Thèse 1907.)

animal, une néphrectomie unilatérale (12 animaux) : cette technique avait, en outre, l'avantage de permettre la comparaison du poids et de la structure de l'organe enlevé avec l'organe régénéré.

L'examen du rein restant, prélevé un certain temps après la néphrectomie unilatérale, nous a permis de constater, à son niveau, une hypertrophie compensatrice très manifeste.

La manière la plus simple de se rendre compte de cette hypertrophie est l'augmentation de poids; mais ce procédé manque de précision : car les reins des animaux présentent parfois, entre eux, de grandes différences. Si l'augmentation de poids du rein restant par rapport à l'autre, précédemment enlevé, est, le plus souvent, très marquée, il n'en est pas toujours ainsi; même, sur un cobaye sacrifié le 20e jour après la néphrectomie, le poids de l'organe laissé en place (3 gr. 10) fut trouvé inférieur à celui du rein précédemment enlevé (3 gr. 30). L'hypertrophie compensatrice du rein restant est, d'ailleurs, assez variable suivant les animaux en expérience. Elle dépend, notamment, de l'espèce animale (le cobaye paraît être l'animal qui hypertrophie son rein de la façon la plus intense), de l'âge, de la nutrition, etc.; enfin, cette hypertrophie varie avec le coefficient personnel de chaque sujet.

Chez les cobayes, après survie de 12 à 20 jours, nous avons trouvé des différences variant de 0 gr. 30 à 0 gr. 75 en faveur du rein hypertrophié, c'est-à-dire une augmentation de 1/10 à 1/4; chez les lapins, après une survie égale, la différence de poids entre les deux reins oscille entre 1/8 et 1/2.

L'augmentation de poids dépend, d'ailleurs naturellement du temps de survie de l'animal : par exemple, dans une série d'expériences faites sur les lapins, le rein restant s'est accru de 1/4 au 7e jour, de 1/3 au 10e jour, de 1/2 au 15e jour.

A cette augmentation de poids des reins, correspond, histologiquement, une hyperplasie cellulaire, tant tubulaire que glomérulaire :

Les *Glomérules* nous ont paru augmentés de volume; mais

des mensurations seraient nécessaires pour affirmer, comme certains auteurs, que l'hypertrophie glomérulaire est le caractère le plus saillant de la régénération rénale après néphrectomie unilatérale. Les noyaux glomérulaires sont, souvent, plus nombreux que normalement, disposés en travées continues dans les interstices des anses vasculaires :

Les *Tubes urinipares* ont un épithélium de revêtement caractérisé par une prolifération nucléaire et cellulaire intense. Souvent cette hyperplasie multiplie les assises cellulaires et diminue la lumière des tubes. Les cellules sont volumineuses, la striation de Heidenhain souvent moins distincte que normalement; elles sont pourvues de deux, trois noyaux; ces noyaux sont étagés de la base à la surface libre de la cellule.

Les *Tubes urinifères* présentent des phénomènes de prolifération moins évidents : on peut cependant les reconnaître par la fréquence des figures de division nucléaire par voie karyomitosique. Nous avons toujours trouvé ces figures en quantité beaucoup plus considérable dans les tubes urinifères que dans les tubes urinipares où elles sont très rares.

D'une façon générale, il semble résulter de nos examens que les divisions cellulaires des différents tubes glandulaires se font surtout par voie directe, comme le montre la présence, dans leur revêtement, de noyaux volumineux, puis étirés, étranglés, enfin divisés et accolés l'un à l'autre.

B. Hyperplasie régénératrice provoquée par administration de sérum et d'extrait rénal provenant d'animaux en régénération rénale après néphrectomie.

Ce sont ces reins en régénération que nous avons utilisés pour nos recherches, et dont nous avons étudié l'action sur des animaux neufs. Pour le choix de ces animaux, nous avons écarté systématiquement le chien, dont les reins sont très souvent altérés, scléreux : nous avons opéré sur des cobayes et des lapins, de préférence sur ces derniers, à cause de leur taille plus élevée et de leur masse sanguine plus considérable.

Ces animaux étaient sacrifiés après des délais variables,

généralement au cours de la deuxième semaine, au plus vers le 25e jour après la néphrectomie unilatérale.

Le sang des animaux était prélevé aseptiquement, par saignée carotidienne, dans des tubes de verre stérilisés, étirés à leur extrémité de façon à entrer dans l'artère : ces tubes étaient remplis de débris de verre pour aider la rétraction du caillot et la récolte du sérum; nous nous sommes bien trouvés de laisser ces tubes à l'étuve à 37°, pendant quelques heures, pour faciliter la transsudation du sérum.

Le rein hypertrophié, prélevé aseptiquement, finement haché, trituré avec du sable de quartz fin, était mis à macérer de 4 à 12 heures dans de l'eau salée à 7 pour 1 000, avec ou sans addition d'un cristal de thymol : ou bien il était desséché rapidement dans le vide.

Le sérum, d'une part, l'extrait aqueux ou la poudre ainsi obtenus d'autre part, étaient administrés à des animaux neufs, de même espèce ou d'espèce différente, soit par injection intraveineuse pour le sérum, soit en injection sous-cutanée ou *per os* pour l'extrait rénal ou la poudre. Les animaux ainsi traités étaient sacrifiés de 7 à 23 jours après le début du traitement, après avoir reçu, en une ou plusieurs fois, des doses de sérum allant de 10 à 40 cm, des quantités d'extrait aqueux rénal variant de 20 à 40 cm. des doses de poudre variant de 0 gr. 25 à 1 gr.

Les animaux ainsi traités n'ont jamais présenté de troubles fonctionnels. Leur poids n'a pas diminué; la sécrétion urinaire n'a pas semblé notablement modifiée; dans la plupart des cas, nous avons recherché la présence de l'albumine dans l'urine sans l'y déceler. L'étude des modifications, du côté de l'appareil urinaire, n'est, d'ailleurs, pas encore assez complète pour que nous en analysions ici les résultats.

Les résultats anatomiques observés sont d'ordre macroscopique et microscopique. Comme pour l'hyperplasie consécutive à la néphrectomie partielle, l'augmentation de volume des reins est difficile à apprécier, étant données les variations assez considérables d'un individu à l'autre. En général, le rapport du poids total des reins au poids de l'animal est sensiblement supérieur à la normale et varie,

après injection de sérum, de 9,70 à 11 p. 1 000 au lieu de 8 p. 1 000 pour les cobayes; de 7,03 à 8,83 p. 1 000 pour les lapins : après traitement par l'extrait, le rapport oscille de 8,5 à 10 p. 1 000 pour les cobayes, et de 6,57 à 8,29 p. 1 000 pour les lapins. Mais les différences individuelles sont trop fortes pour que l'on puisse tirer grand argument de ce fait.

Les résultats histologiques sont beaucoup plus probants. Pour la clarté de l'exposé, nous relaterons les résultats obtenus, d'une part après *injection de sérum* (12 animaux), d'autre part après *injection* et *ingestion d'extrait rénal* (14 animaux).

1° *Animaux soumis à l'injection de sérum néphro-poïétique.* — La prolifération porte, à la fois, sur les différents segments du tube urinaire : glomérule, tube urinipare, et tube urinifère.

Les *Glomérules* sont nombreux; certains paraissent plus volumineux qu'à l'état normal; ils contiennent, d'autre part un nombre anormal de noyaux. La cavité corpusculaire est toujours libre de détritus. Au pôle vasculaire du glomérule, existe fréquemment une agglomération cellulaire, sur l'origine et l'importance de laquelle nous aurons à insister.

La figure 1 provient d'un cobaye sacrifié 14 jours après injection de 5 cc. de sérum de cobaye néphrectomisé. Elle représente un glomérule, A, qui offre un certain degré de prolifération nucléaire : on y voit, par places, des accumulations de 3, 4 noyaux contigus, tassés les uns contre les autres; on y constate également des figures de division directe. Au niveau du hile, B, on aperçoit un cordon formé par une série de 10 noyaux, juxtaposés en position à peu près rectiligne, recouvrant le vaisseau. A la base de ce hile, on voit une prolifération nucléaire intense dont les noyaux sont mal individualisés les uns par rapport aux autres. Cette masse appartient, vraisemblablement, à un bourgeon vasculaire; elle est contiguë à un tube vecteur, dont l'épithélium a très notablement proliféré, et qui semble s'être fusionné, sans limite cellulaire nette, avec le bourgeon vasculaire précédent. Cette image donne l'impression d'une pénétration ré-

ciproque intime entre le bourgeon issu du pédicule vasculaire et le bourgeon issu du tube urinifère proliféré. Un pareil aspect semble se rapporter au début d'un processus de néoformation glomérulaire.

La suite de ce processus est visible sur la figure 2, pro-

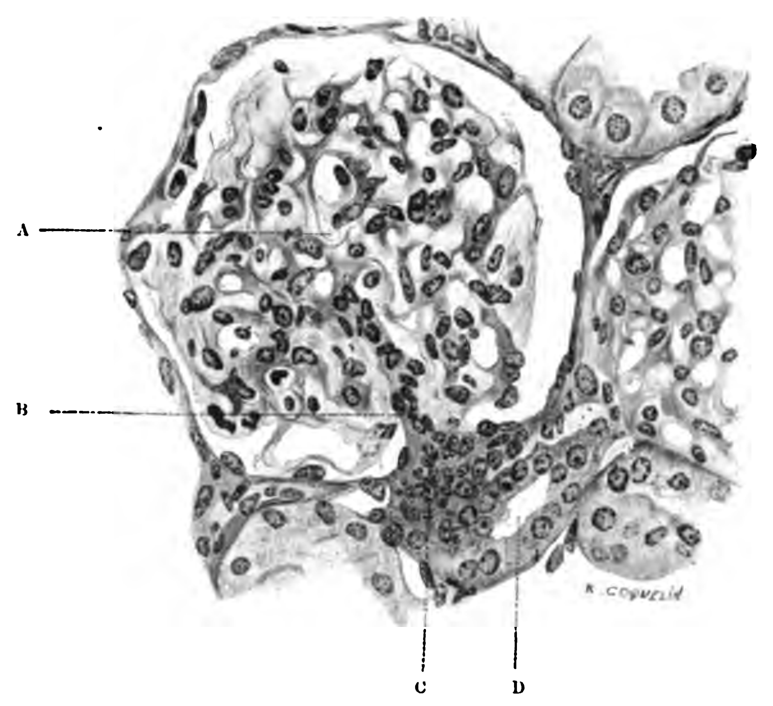


Fig. 1. — Cette figure représente un glomérule A, avec son hile B : on y voit la pénétration réciproque d'un bourgeon vasculaire C et d'un bourgeon épithélial issu de la paroi du tube D (Grossissement = 485 D).
Cobaye sacrifié 14 jours après injection de 5 cc. de sérum de cobaye prélevé 14 jours après néphrectomie unilatérale.

venant du rein du même animal, et dans laquelle le plasmode issu du glomérule commence à se modeler et à se fissurer. Sur cette figure est dessiné un groupe de trois glomérules. L'un d'eux représente un ancien glomérule, C, riche en vaisseaux, qui présente, par places, des groupes accolés de noyaux : on voit, notamment, un groupe de 3 noyaux dérivés récemment les uns des autres. Près du hile vasculaire, se trouvent deux néo-glomérules, A et B, caractérisés par un

véritable plasmode de noyaux, comprenant 25 noyaux environ, formant une saillie à l'intérieur d'un tube urinifère, et se fusionnant avec un bourgeon vasculaire issu du hile, placé à côté du tube. Le néoglomérule supérieur, A, semble représenter une phase plus avancée de l'évolution que le néoglomérule B; car on y constate des fissures qui segmen-

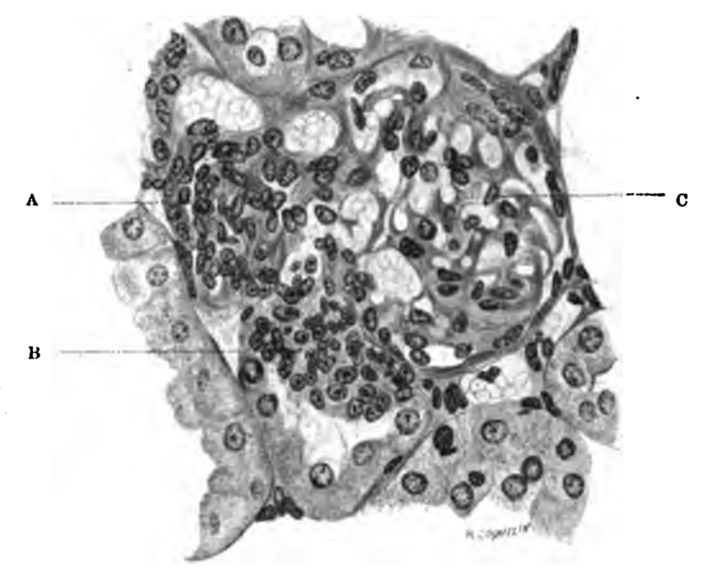


Fig. 2. — Cette figure montre, à côté d'un ancien glomérule C en prolifération nucléaire, deux néo-glomérules; l'un, B, est caractérisé par un bourgeonnement riche en noyaux, dans la paroi d'un tube vecteur, contre le hile du glomérule C; l'autre, A, présente des fissures dans une masse cellulaire analogue (Grossissement = 485 D).
Même animal que précédemment.

tent le plasmode primitif; on y voit également l'ébauche d'une lumière capsulaire.

Les *tubes urinipares* présentent une prolifération cellulaire très remarquable. Les noyaux, dans certains tubes, sont empilés les uns sur les autres. Il est fréquent de rencontrer des cellules à deux noyaux, parfois (mais plus rarement) à trois noyaux; dans ce cas, deux noyaux périphériques sont accolés à la membrana propria; le troisième est central et superposé aux deux autres. Un grand nombre de tubes ne présentent plus de lumière; ils sont remplis par

le protoplasma des cellules étagées, ou par des détritus cellulaires, provenant de la desquamation des assises internes de l'épithélium de revêtement tubulaire. Les figures observées après injection de sérum sont très comparables à celles obtenues avec l'extrait, que nous avons fait représenter fig. 6, et que nous décrirons plus loin.

Les *tubes urinifères* manifestent leur prolifération cellulaire par l'abondance des figures de division indirecte. Nous avons rencontré des karyokinèses, dans les tubes vecteurs, à diverses phases du processus de la division; il résulte de nos examens que les chromosomes sont toujours orientés de façon à produire deux cellules filles juxtaposées. Les cellules de revêtement des tubes urinipares sont très rarement binucléées. (*Cf.* figures 5, 12 et 13 obtenues soit avec l'extrait d'organe régénéré, soit avec l'extrait de rein fœtal.)

Le *tissu intertubulaire* ne présente, par contre, rien de remarquable. Dans quelques cas, les capillaires intertubulaires nous ont paru être plus volumineux que de coutume. Mais nous n'avons observé ni inflammation interstitielle, ni sclérose.

Cet examen montre donc, au niveau des reins d'animaux traités par le sérum de sujets en régénération rénale après néphrectomie unilatérale, une prolifération cellulaire intense des différents segments du tube urinaire : cette prolifération est comparable de tous points (bien qu'un peu moins intense) à celle que nous allons voir après administration de l'organe même en régénération.

2° *Animaux soumis à l'injection ou à l'ingestion d'extrait néphro-poïétique.* — Si, dans ce 2e cas, les résultats histologiques sont très comparables à ceux que nous venons de signaler après injection de sérum néphro-poïétique, l'intensité de phénomènes de régénération est, néanmoins, plus considérable, ce qui semblerait indiquer que la substance néphro-poïétique se localise avec élection au niveau même de l'organe en régénération.

Chacune des parties du tube urinaire présente des signes de prolifération active :

Les *glomérules* présentent les mêmes phénomènes de prolifération que nous avons décrits après injection du sérum.

Nous avons fait représenter, figure 3, un des aspects observés en pareil cas. Cette figure se rapporte au rein d'un cobaye, sacrifié 22 jours après injection d'extrait rénal provenant d'un cobaye, sacrifié lui-même 21 jours après la

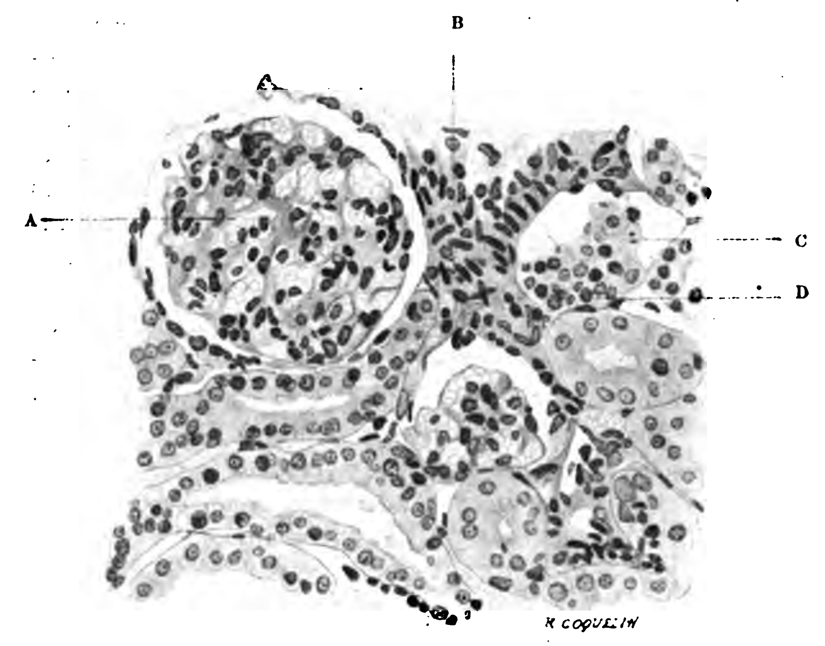


Fig. 3. — Prolifération glomérulaire et tubulaire. En A, glomérule présentant, par places, un grand nombre de noyaux; en D, néoglomérule, sans vaisseaux, avec une cellule, C, en karyokinèse. Les tubes contournés présentent de la prolifération cellulaire et de nombreuses cellules à noyaux multiples. (Grossissement = 317 D.)
Cobaye sacrifié 22 jours après injection sous-cutanée d'extrait rénal de cobaye, prélevé 21 jours après néphrectomie unilatérale.

néphrectomie unilatérale. Elle représente un glomérule, A, normal de formes et de dimensions, présentant pourtant une assez grande quantité de noyaux; ces noyaux sont fréquemment accolés les uns aux autres. On y constate également, de l'autre côté du hile vasculaire, B, une formation curieuse, D, qui a, peut-être, la valeur d'un néo-glomérule : il s'agit d'une masse cellulaire, non vascularisée, comprenant un certain

nombre de noyaux (20 noyaux environ), et dont quelques cellules polygonales sont, d'ores et déjà, individualisées; plusieurs de ces noyaux prennent très fortement la couleur; On constate, d'autre part, sur une des cellules pariétales, une figure de karyokinèse, au stade de la plaque équatoriale, C. Tout ce bourgeon, à large pédicule, plonge dans une cavité, laquelle est tapissée, par places, de cellules aplaties, qui rappellent celles de la capsule de Muller; cette masse épithéliale ne contient encore aucun vaisseau. Il s'agit, vraisemblablement, d'un bourgeonnement épithélial à prolifération active, comme le prouve la présence d'une karyokinèse; la capsule qui l'entoure lui donne l'apparence d'un néo-glomérule, bien que son organisation soit, en réalité, assez distincte des bourgeons néo-glomérulaires issus de tubes vecteurs, que nous avons déjà décrits.

Les *tubes urinipares* sont, tout particulièrement, proliférés. Cette prolifération s'observe, d'une façon assez diffuse, dans toute l'étendue des préparations. On y constate des tubes pleins, sans lumière, bourrés de cellules. On y constate, d'autre part, des tubes à plusieurs rangées superposées de cellules, dont la lumière centrale est occupée par un fin réticulum; dans d'autres tubes, le bourgeonnement cellulaire se fait en un seul point du tube (*Cf.* fig. 6, E). Les cellules sont multinucléées avec une extrême fréquence : tantôt il s'agit simplement de cellules à 2 noyaux (et celles-ci sont tellement abondantes qu'elles constituent la règle en certains tubes); tantôt, les noyaux sont plus nombreux encore : on constate un véritable nid de noyaux, au nombre de 5, 6, 8, se touchant les uns les autres.

On observe, parfois, des divisions directes, soit par superposition, soit par juxtaposition des noyaux. La figure 4 est très nette à cet égard; sur cette figure, — prise sur le rein d'un lapin sacrifié 7 jours après avoir reçu de l'extrait rénal provenant d'un rein hyperplasié 10 jours après la néphrectomie, — on constate, sur un tube contourné, deux figures de division directe dans deux cellules contiguës, donnant naissance, l'une à deux cellules filles superposées, la seconde à deux cellules filles juxtaposées. D'autre part,

on voit sur cette figure une disparition de la bordure en brosse, à travers laquelle proémine, hors de la cellule, une partie du protoplasma cellulaire, ou même une boule protoplasmique peu colorée, sans granulations, finement réticulée. On peut se demander s'il s'agit d'une division atypique ou du rejet d'un excès de protoplasma : la structure de ces protubérances, leur aspect réticulé font penser à autre chose qu'à la simple expulsion d'une boule albumineuse[1].

Les *tubes urinifères* manifestent leur prolifération cellu-



Fig. 4. — Divisions amitotiques dans un tube urinipare : juxtaposition des noyaux à gauche, superposition à droite. Disparition de la cuticule au niveau de cellules volumineuses, très hautes, non vacuolisées, et à structure finement réticulée dans leur zone interne : on suit, sur cette figure, à différents stades, l'évacuation du protoplasma, qui se retrouve, sous forme de boules réticulées, dans la lumière tubulaire. (Grossissement = 800 D.)

Lapin sacrifié 7 jours après ingestion d'extrait rénal de lapin, prélevé 10 jours après néphrectomie unilatérale.

laire principalement par l'abondance des figures karyokinétiques, ainsi que nous l'avons vu. La figure 5 représente la coupe transversale d'un tube vecteur d'un cobaye, sacrifié 20 jours après injection d'extrait rénal. Le revêtement épithélial du tube montre une cellule, plus volumineuse que normalement, en pleine division karyomitosique, et dont la chromatine, réunie en chromosomes, est disposée de façon à donner naissance à deux cellules-filles contiguës, juxtaposées. On voit, de plus, sur le tube, plusieurs cellules à noyaux doubles.

1. Comparer cette image à celle de Nicolas, montrant l'excrétion exocellulaire de la cellule wolfienne du mouton (PRENANT et BOUIN, *Traité d'histologie générale, cytologie* t. I).

A l'examen des préparations de plusieurs de nos animaux, nous avons été frappés par l'existence, au milieu des autres tubes urinifères, de tubes petits, à faible diamètre, sans lumière; leur épithélium est haut, présente des noyaux très fortement colorés; ces caractères sont très

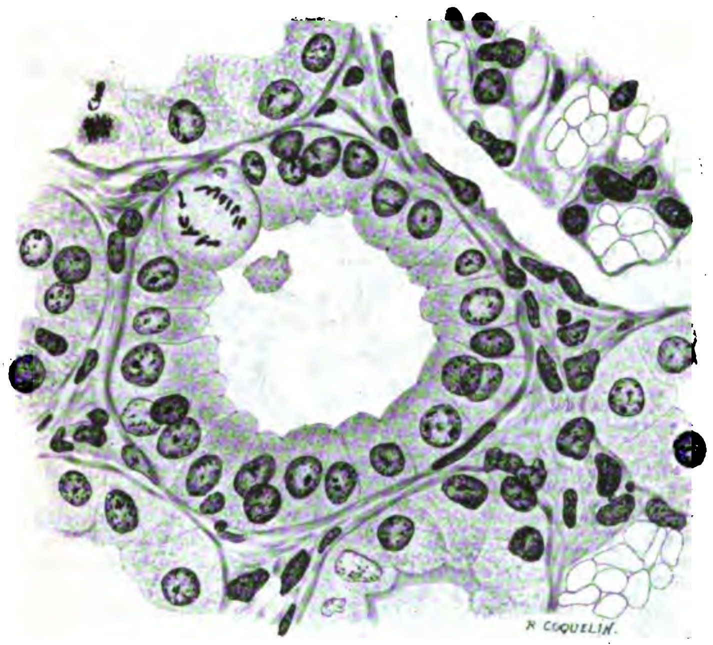


Fig. 5. — Tube urinifère présentant plusieurs cellules binucléées. En haut du dessin, karyokinèse typique au stade de la plaque équatoriale : sur chaque face latérale, on aperçoit un aster achromatique. Cette cellule volumineuse présente, à droite et en haut, un petit bourgeonnement latéral, avec une masse centrale plus colorée. (Grossissement = 800 D.)
Cobaye sacrifié 20 jours après injection sous-cutanée d'extrait rénal de cobaye, prélevé 21 jours après néphrectomie unilatérale.

manifestes sur les préparations colorées au bleu de Unna, à la thionine ou au Giemsa. La lumière n'existe pas ou ne se voit qu'aux points de séparations cellulaires; l'épithélium est cubique, la face libre de la cellule est convexe, sans formation exoplasmatique. Certains de ces tubes sont accompagnés de cellules conjonctives plates, disposées en chapelet. Peut-être s'agit-il de bourgeons donnant naissance à de nouveaux tubes urinifères?

Les *espaces intertubulaires* ne présentent ni congestion, ni inflammation, ni sclérose.

Nous avons fait figurer (fig. 6) une préparation de rein

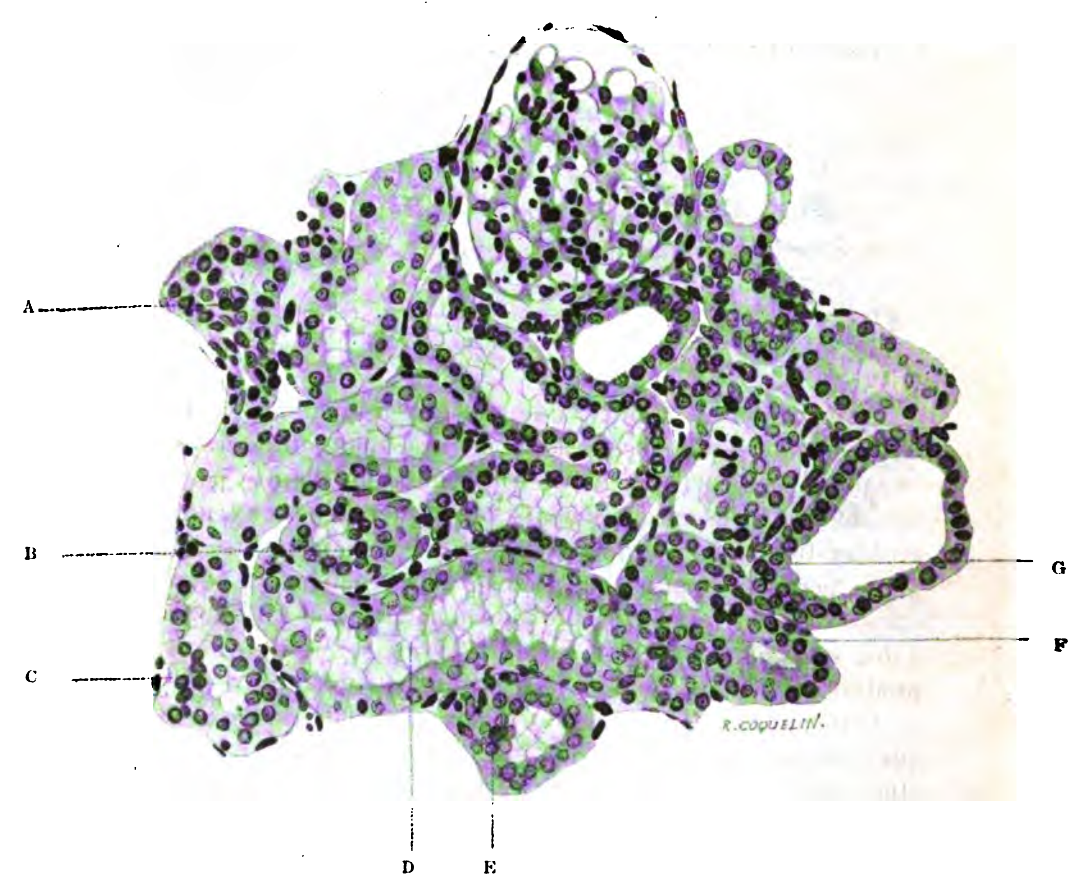


Fig. 6. — Figure montrant l'ensemble de la prolifération cellulaire dans les différents segments des tubes urinaires. On y constate, à la partie supérieure, un glomérule avec de nombreuses cellules contiguës ou en division. On y constate, sur toute la partie gauche du dessin notamment, des tubes contournés très proliférés ; on voit en A, en B, en C, en E, en F, d'importants amas nucléaires ; on constate en D, un réticulum qui cloisonne la lumière du tube. Enfin les tubes urinifères ont également proliféré, comme on le voit en G ; mais leur lumière reste toujours libre. (Grossissement = 317 D.)

Cobaye sacrifié 22 jours après injection d'extrait rénal de cobaye, prélevé 21 jours après néphrectomie unilatérale.

de cobaye, prélevé 22 jours après injection d'extrait rénal

provenant d'un autre cobaye néphrectomisé depuis 21 jours. Il représente une vue d'ensemble assez typique des phénomènes que l'on observe sur les reins hyperplasiés par administration d'extrait rénal. On y constate, à la fois, une abondante prolifération glomérulaire; une multiplication cellulaire remarquable des tubes contournés, avec des amas cellulaires plurinucléés, en A, B, C; enfin une multiplication, fort nette également, des tubes vecteurs en F et G par exemple.

Cette figure donne bien l'impression d'une active prolifération cellulaire au niveau des différentes parties du rein.

* * *

II. — ACTIVITÉ NÉPHRO-POÏÉTIQUE DU REIN FŒTAL

Nous venons de montrer que, pendant la phase de prolifération rénale qui succède à une néphrectomie unilatérale, le sang d'une part, l'organe en régénération d'autre part, administrés à des animaux neufs, provoquent, chez eux, une prolifération rénale de même ordre, que l'examen histologique permet d'apprécier nettement. La régénération d'un organe est donc, en partie, provoquée par l'action spécifique d'une substance, qui excite la prolifération cellulaire et qui produit les mêmes effets chez des animaux neufs.

Cette substance paraît, d'autre part, exister toutes les fois que l'organe prolifère activement. Or, la prolifération la plus active se manifestant au cours du développement embryonnaire, on peut se demander si l'absorption d'organes fœtaux ne provoque pas, chez des animaux adultes, une active prolifération cellulaire au niveau de l'organe correspondant. C'est, en effet, ce que l'on constate très nettement après l'absorption de reins fœtaux : l'administration de reins fœtaux à des doses minimes suffit pour provoquer, chez des animaux neufs, une hyperplasie proliférative, plus considérable encore que celle dont nous venons de parler.

Comme dans la première partie de ce travail, nous croyons bon de rappeler sommairement les types de prolifération cellulaire que l'on observe dans le rein fœtal, pour les com-

parer aux phénomènes que nous avons observés sur le rein des animaux neufs soumis à l'ingestion de ce même rein fœtal.

A. — Prolifération cellulaire dans le rein fœtal.

A l'examen des préparations provenant des reins embryonnaires que nous avons utilisés, les tubes urinaires se présentent sous l'aspect de cordons pleins, compacts, ou, plus souvent, sous l'aspect de canaux bordés par une assise cellulaire à une ou plusieurs rangées nucléaires. La lumière est très souvent réticulée. On rencontre, parfois, des figures de division par voie karyokinétique dans le revêtement des tubes urinaires fœtaux; mais ces figures nous ont paru être, surtout, plus fréquentes dans les glomérules, ou mieux dans les formations cellulaires qui représentent les premiers stades de la production des corpuscules de Malpighi. Nous n'insisterons pas sur ces détails, qui ont fait l'objet d'un travail récent de M. Ed. Retterer[1].

Le mode de formation des corpuscules de Malpighi et des tubes urinaires est, d'ailleurs, encore incomplètement élucidé. D'après l'opinion classique, les glomérules se formeraient de la manière suivante : les canaux urinaires terminaux du métanephros se recourbent en crosse; l'anse du tube se met en rapport avec un bouquet de capillaires sur lequel l'anse se referme peu à peu, de manière à ne plus laisser qu'un étroit passage pour le pédicule des vaisseaux; ces derniers sont recouverts par une lame épithéliale et font saillie dans la lumière tubulaire limitée par le revêtement épithélial de la face opposée du tube urinaire; par aplatissement de l'épithélium qui recouvre les vaisseaux, par aplatissement aussi de l'épithélium pariétal, se constitue un véritable glomérule.

Les tubes contournés naîtraient, d'après Sedgwick, Balfour, O. Hertwig, indépendamment des conduits excréteurs ou papillaires, par différenciation du mésenchyme. Au contraire, ils naîtraient, d'après Kölliker, par bourgeonnement

1. Retterer. Congrès des anatomistes. Lille 1907. C. R. S. Biol. 1907.

des tubes excréteurs : les tubuli de la substance corticale seraient alors la partie terminale de tubes papillaires. Cette dernière opinion nous paraît conforme à la réalité : les bourgeons tubulaires que nous avons observés après administration de rein fœtal correspondraient alors à une phase de bourgeonnement qui se voit dans le rein fœtal lui-même.

B. — **Prolifération cellulaire chez les animaux soumis à l'injection ou à l'ingestion de rein fœtal.**

Nous avons utilisé, pour nos expériences, le rein fœtal de différentes espèces animales ; celui du mouton (un mois à trois mois et demi de gestation), celui du veau (deux mois à trois mois de gestation), celui du porc (fœtus de sept centimètres environ).

Ces organes étaient utilisés, sous forme d'extraits aqueux (suivant le procédé déjà indiqué pour le rein hyperplasié après néphrectomie), ou sous forme de poudre desséchée (obtenue par trituration de l'organe avec du quartz et dessiccation dans le vide). Les produits ainsi obtenus étaient administrés, par voie sous-cutanée ou par ingestion, à des cobayes, lapins ou des souris (15 animaux).

Des doses moyennes de $0^{gr},10$ à $0^{gr},50$ de poudre étaient suffisantes pour provoquer l'hyperplasie ; plus rarement, nous avons donné jusqu'à $0^{gr},70$. Ces doses étaient administrés en une ou plusieurs fois et, généralement, en 4 à 5 jours.

Nous n'avons pas observé, jusqu'ici, consécutivement à cette administration, de troubles urinaires notables et constants : nous n'avons observé, notamment, aucune albuminurie. Après un laps de temps variant de 11 à 30 jours (et principalement aux environs du 15e jour, époque à laquelle les phénomènes étaient surtout marqués), les animaux étaient sacrifiés par traumatisme bulbaire.

Macroscopiquement, les reins présentaient alors une légère augmentation du rapport du poids total des reins au poids du corps (11 p. 1 000 environ chez le cobaye, au lieu de 8 à 9 ; 7 p. 1 000 environ chez le lapin) ; mais ici encore, les différences individuelles enlèvent à ces chiffres une partie de leur valeur.

Histologiquement, on constate, dans les différents segments du tube urinaire, des preuves évidentes d'une prolifération de même ordre que celles que nous avons signalées après injection de sérum ou ingestion d'extrait rénal provenant d'animaux en régénération active, mais généralement plus intense encore.

Les *glomérules* participent au processus hyperplasique ; ils sont volumineux et contiennent un nombre anormal de noyaux; il n'est pas rare, par exemple, de compter 120, 128, 134 noyaux par glomérule chez le lapin, au lieu de 80 à 90 noyaux, ce qui représente le chiffre moyen. Ces noyaux sont tassés dans certaines travées, contigus les uns aux autres, avec des figures de division directe à différents stades.

On observe, fréquemment, des néoformations dérivant d'un tube vecteur, au voisinage du pôle vasculaire d'un glomérule, et dont l'examen, à plusieurs stades, donne à penser à la genèse de néo-glomérules.

La figure 7 (rein d'un cobaye sacrifié 21 jours après ingestion fractionnée de $0^{gr},40$ d'extrait fœtal de porc), représente le tout premier début de ce stade : on y voit, au contact du hile glomérulaire, un tube urinaire dont la paroi est refoulée par un bourgeon vasculaire, tandis que son épithélium prolifère localement : il y a déjà fusion de la paroi tubulaire et du bourgeon vasculaire issu du hile.

Ultérieurement, on assiste à des phénomènes comparables à ceux déjà notés sur la figure 2.

Les *tubes contournés* présentent une prolifération importante. On y observe, très fréquemment, plusieurs rangs superposés de cellules; souvent l'intérieur même du tube est rempli de cellules conservant encore leurs caractères de vitalité; parfois la lumière du tube est aréolaire.

Les noyaux y sont, très fréquemment, multiples; les noyaux doubles extrêmement nombreux; on observe souvent aussi des noyaux triples, quadruples ou quintuples.

On peut observer une prolifération nucléaire beaucoup plus considérable encore et des cellules à 7, 8, 10 et même 15 noyaux, réalisant un véritable plasmodium occupant une partie du tube urinaire.

La figure 8 représente un bouquet de tubes contournés

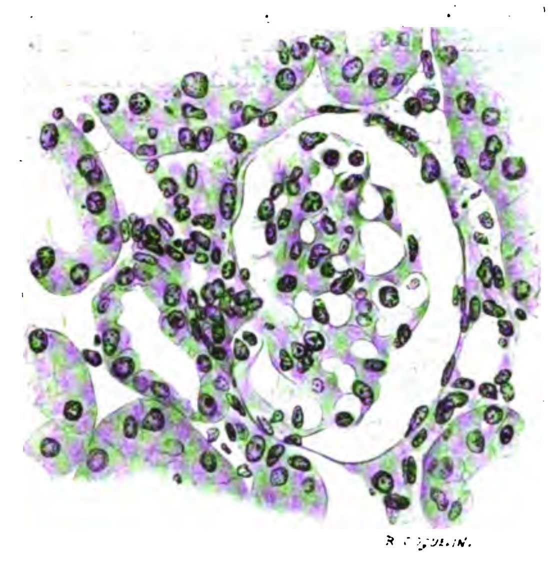


Fig. 7. — Premier début de prolifération locale d'un tube urinifère au contact d'un hile glomérulaire : on aperçoit, au hile, un amas cellulaire en continuité avec la paroi du tube urinifère voisin, bombée et proliférée à ce niveau, avec une cellule à deux noyaux superposés. Les tubes voisins présentent quelques noyaux superposés. (Grossissement = 485 D.)
Cobaye sacrifié 21 jours après administration de 0gr,40 d'extrait fœtal de porc.

en prolifération active, dans le rein d'un cobaye, 15 jours après

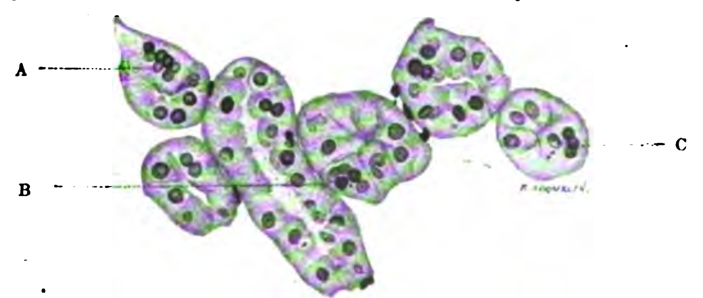


Fig. 8. — Tubes urinipares en prolifération : cellules à 7 noyaux en A, à 5 noyaux en B, à 4 noyaux en C. (Grossissement = 317 D.)
Cobaye sacrifié 15 jours après administration de 0gr,50 d'extrait fœtal d'agneau.

l'administration de rein fœtal d'agneau. On y constate : en A, une cellule à 7 noyaux ; en B, une cellule à 6 noyaux ; en C,

une cellule à 4 noyaux : ces noyaux prennent très fortement la couleur. On constate, de plus, sur cette figure, d'autres noyaux doubles, et des noyaux simples très électivement colorés. On y constate enfin des formes diverses de division directe.

La figure 9 représente deux tubes contournés séparés par

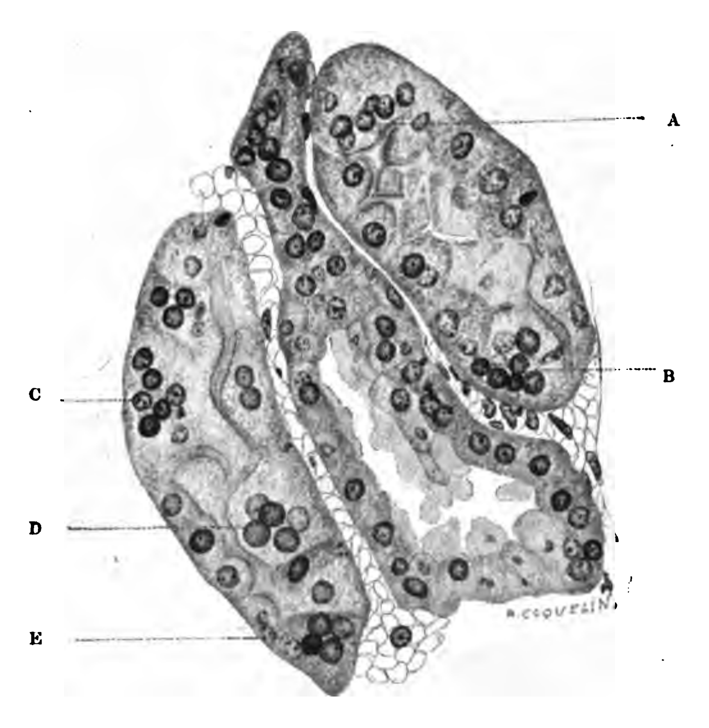


Fig. 9. — Deux tubes urinipares séparés par un tube vecteur. Prolifération considérable· Cellule à 7 noyaux en A, à 10 noyaux en B, à 7 noyaux en C, à 5 noyaux en D et en E. (Grossissement = 485 D.)
Cobaye sacrifié 18 jours après administration de 0gr,50 d'extrait fœtal d'agneau.

un tube vecteur dans le rein d'un autre cobaye, sacrifié 18 jours après administration de 0 gr. 50 de rein fœtal d'agneau. On y constate plusieurs cellules à multiples noyaux, véritables plasmodes : en A, une cellule contient 7 noyaux ; en B, une autre cellule contient 9 noyaux; en C, une autre cellule contient 7 noyaux; en D et en E, deux autres cellules contien-

nent 4 noyaux ; on observe encore, en différents endroits, des cellules à noyaux multiples, à trois et surtout à deux noyaux accolés.

La figure 10 représente, à un grossissement plus fort (800 D), le détail d'un tube contourné. On y voit trois cellules seulement, l'une à deux noyaux, l'autre à trois noyaux, la troisième à quatorze noyaux ; plusieurs de ceux-ci sont très électivement colorés. La pièce provenait d'un cobaye sacrifié 15 jours après ingestion de rein fœtal d'agneau.

Fig. 10. — Coupe transversale d'un tubulus : cellules à 2, 3 et 14 noyaux. (Grossissement = 800 D.) Cobaye sacrifié 15 jours après administration de 0gr,50 d'extrait fœtal d'agneau.

La figure 11 représente également le détail d'un tube contourné. On y voit deux cellules à un noyau, une cellule à deux noyaux, une cellule à trois noyaux, enfin une cellule à douze noyaux contigus.

Les *tubes vecteurs* sont, également, en prolifération intense ; mais leur lumière reste libre ; leur revêtement épithélial n'a qu'une seule assise ; on y constate fréquemment des karyokinèses.

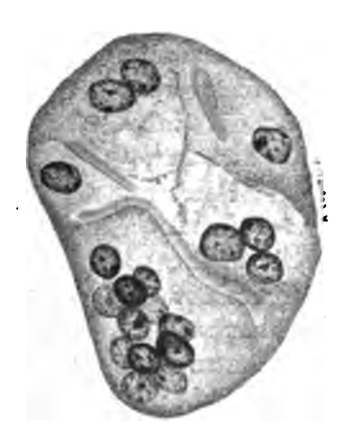


Fig. 11. — Coupe d'un tube urinipare pourvu de cellules à 1, 2, 3 et 12 noyaux. (Grossissement = 800 D.) Même animal que précédemment.

La figure 12 représente, sur un même tube vecteur, plusieurs figures presque contiguës de karyomitose. A la paroi inférieure se voient deux mitoses, l'une au stade de la plaque équatoriale avec deux asters, l'autre à un stade voisin. En haut, plusieurs cellules sont juxtaposées ; l'une d'elles présente une figure chromatique, vraisemblablement en relation avec une mitose.

La figure 13, observée sur un cobaye sacrifié 18 jours après

administration d'extrait fœtal d'agneau, montre également,

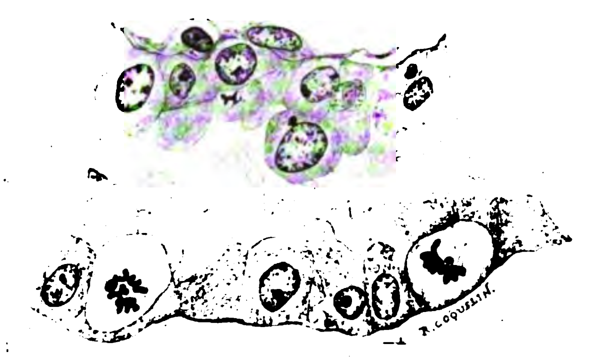


Fig. 12. — Tube urinifère en proliféra on. Deux figures de division indirecte dans la paroi inférieure du tube. (Grossissement = 800 D.)
Cobaye sacrifié 18 jours après administration de 0gr,50 d'extrait fœtal d'agneau.

à un fort grossissement, trois karyomitoses presque contiguës, à la section d'un seul et même tube vecteur. A droite une des cellules est à la phase du spirème ; les figures supérieures et inférieures possèdent un centrosome et des connectifs achromatiques.



Fig. 13. — Trois karyomitoses dans un tube vecteur. Phase du spirème à droite; les figures du haut et du bas possèdent un centrosome et des connectifs achromatiques. (Grossissement = 800 D.)
Même animal que précédemment.

De certains tubes vecteurs partent des bourgeons pleins qui semblent en rapport avec une néoformation glomérulaire et tubulaire.

La figure 14 représente un de ces bourgeons, développé latéralement sur la paroi d'un tube vecteur : il comprend un grand nombre de cellules polygonales, à noyaux vivement colorés, à nucléole fortement apparent, et n'est séparé de l'assise tubulaire, dont il dérive, par aucune ligne de démarcation. A la partie supérieure cependant, le bourgeon pousse un prolongement qui tend à s'individualiser et qui est séparé par une fente, de la

paroi tubulaire. Il est à remarquer que, sur la coupe tout au moins, on n'aperçoit pas la proximité d'un glomérule, comme dans les bourgeons issus des tubes juxta-glomérulaires que nous avons déjà signalés à maintes reprises. Quelle est la destinée de ce bourgeon? il est vraisemblable que nous assistons ici à la pousse d'un nouveau tube, sui-

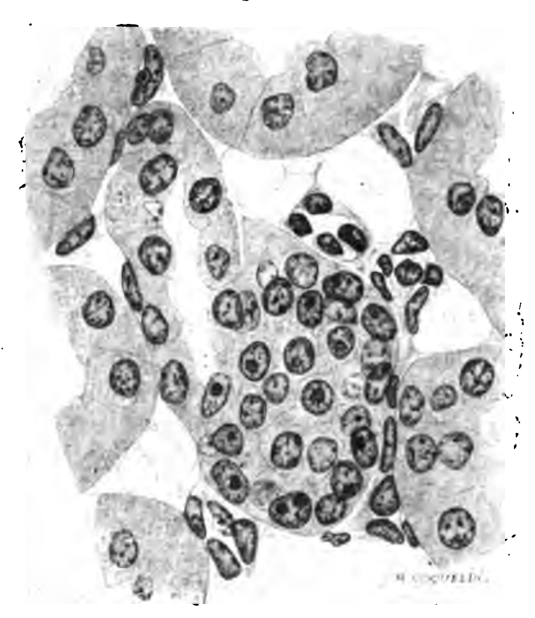


FIG. 14. — Tube urinifère présentant à une de ses extrémités un bourgeon plein, bourré de cellules à noyaux très vivement colorés. (Grossissement = 800 D.)
Cobaye sacrifié 21 jours après administration de 0gr,40 d'extrait fœtal de porc.

vant un mode de développement assez voisin du mode de formation embryonnaire.

En dehors des tubes, on ne constate aucune inflammation interstitielle, aucun amas leucocytaire, aucune sclérose.

L'examen histologique montre donc, au niveau des reins d'animaux soumis à l'administration des reins fœtaux, une prolifération très intense, plus intense même qu'après administration du sang ou de reins d'animaux en régénération rénale active.

*
* *

Si l'on jette une vue d'ensemble sur ces différents faits on voit, qu'à quelques différences près d'intensité, on constate les mêmes phénomènes, sur les reins d'animaux soumis à l'action de sang ou d'extraits néphropoïétiques, que ceux-ci proviennent de la régénération ou de la formation embryonnaire du rein. Cependant, le rein fœtal contient plus de substances excitant la prolifération que le rein en régénération, et celui-ci davantage que n'en contient le sérum du même animal. Ces résultats sont conformes à ce que l'on pouvait penser *a priori*.

La prolifération porte sur tous les éléments épithéliaux du rein, et sur ces éléments seuls: on ne constate, en effet, ni inflammation interstitielle, ni sclérose.

Les glomérules sont proliférés : volumineux, riches en noyaux présentant des figures de division directe nombreuses, et même quelques karyokinèses.

Les tubes contournés, surtout et avant tout, sont en multiplication puissante, presque exclusivement par voie directe : on y voit, à la fois, des cellules tassées, bousculées, chevauchant, et se disposant sur plusieurs rangs, remplissant, en tout ou en partie, la lumière cellulaire : on y voit, avec une fréquence extrême, des noyaux doubles, parfois des noyaux triples, quadruples, et même de véritables plasmodes à 10, 12, 14 noyaux.

Les tubes vecteurs gardent généralement leur lumière libre; mais, eux aussi sont en prolifération cellulaire active : on y voit de très nombreuses karyomitoses à différents stades.

Enfin, sur ces différents reins, nous avons été frappés de l'existence de bourgeons tubulaires. Les uns, dérivés des tubes vecteurs contigus au glomérule, se poussent latéralement et se fusionnent avec un bourgeon vasculaire issu du hile; plus tard le bourgeon épithélial s'individualise, se branche à plus longue distance sur le tube-mère, se vacuolise et constitue, vraisemblablement, un néo-glomérule. Parfois, on constate, d'autre part, des bourgeons issus latérale-

ment des mêmes tubes vecteurs, mais à distance des glomérules, ne se fusionnant pas avec un dérivé vasculaire du hile et déterminant peut-être la formation de nouveaux tubes.

Quelle que soit, d'ailleurs, l'interprétation des faits, il n'en est pas moins évident que les reins de nos animaux offraient constamment, bien qu'avec une intensité variable, des phénomènes hyperplasiques remarquables, suffisants pour prouver l'existence de substances néphropoïétiques au cours des proliférations fœtales ou régénératrices. Ces phénomènes sont, par là même, intéressants à rapprocher des phénomènes, très voisins, que l'on observe au cours de ces proliférations, fœtales ou régénératrices, du rein.

***

Au point de vue pratique, nous avons cherché à utiliser, thérapeutiquement, les propriétés de reins en régénération et de reins fœtaux. Nous ne pouvons entrer ici dans des détails qui feront l'objet d'un autre travail : nous pouvons dire, cependant, que nous avons déjà obtenu des résultats thérapeutiques fort appréciables.

Dans un cas, par exemple, suivi par nous pendant plus d'une année, il s'agissait d'une néphrite ancienne, aggravée par l'intervention d'une syphilis ultérieure et d'un traitement mercuriel intensif; depuis six mois, le chiffre d'albumine était fixe aux environs de 6 grammes par jour; l'opothérapie rénale, avec des reins de porcs frais, fut de nul effet, ainsi que la suppression du mercure et le régime lacté; l'ingestion, pendant 10 jours, de 0 gr. 50 de poudre de rein fœtal d'agneau, fit, tout d'abord, monter l'albuminurie à 12 gr., et jusqu'à 24 gr. le 4e jour; puis il y eut une baisse progressive à 12 gr., 6 gr., 2 gr., 0 gr. 50 : à partir du quinzième jour il n'y avait plus que des traces d'albumine; à partir du vingtième jour, l'albuminurie était intermittente, et ne se montrait plus que lorsque le malade se fatiguait beaucoup; on put cesser le régime. L'albuminurie disparut définitivement à partir du trentième jour et n'a pas reparu pendant

les trois mois consécutifs qui se sont écoulés depuis lors[1].

Dans un autre cas, l'albuminurie tomba, en quelques jours, de 1 gr. à 0. Dans un autre cas, elle augmenta d'abord de 4 gr. à 10 gr. pour diminuer jusqu'à 1 gr. sans disparaître entièrement. Dans un autre cas, elle diminua énormément (de 8 gr. à 1 gr.) et reparut deux mois après cessation du traitement. Dans un autre cas, par contre, l'albuminurie n'a pas paru influencée par le traitement.

Il est intéressant de constater que, fréquemment, l'action thérapeutique commence par une augmentation de l'albuminurie. La baisse progressive et, dans quelques cas, la cessation totale de l'albuminurie ne se produisent qu'après un délai de huit à quinze jours, qui correspond au délai nécessaire, d'après nos observations histologiques, pour l'obtention d'une hyperplasie régénératrice.

Les effets physiologiques de la prolifération cellulaire ainsi provoquée paraissent durer longtemps : ce délai varie d'ailleurs probablement suivant l'intensité et la persistance des causes pathogènes qui, après avoir provoqué l'altération des anciens éléments, provoquent à nouveau l'altération des cellules néoformées.

Il semble donc que le sérum ou les extraits néphropoïétiques, provenant de fœtus ou d'animaux en régénération rénale soient susceptibles d'applications thérapeutiques, d'autant plus efficaces que la cause même, provocatrice de l'altération rénale, ne persistera pas.

Les indications de cette nouvelle méthode thérapeutique seront, d'ailleurs, ultérieurement précisées.

1. Une petite quantité d'albumine ($0^{gr},50$ par vingt-quatre heures) est apparue à nouveau ces jours derniers, plus de cinq mois après le traitement par les néphropoïétiques du rein fœtal.

VIII

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES VEINES VARIQUEUSES

PAR

M. le Dr M. MARULLAZ

Assistant à l'Institut pathologique de Lausanne.

Les varices sont considérées bien différemment suivant les auteurs qui les ont étudiées, et les travaux dont elles ont été l'objet se sont particulièrement multipliés depuis la découverte de Weigert qui a doté la technique histologique d'un colorant spécial pour le tissu élastique. Étant donnée la diversité des opinions émises au sujet de ces altérations, nous avons entrepris, sur les conseils de notre maître, M. le professeur Stilling, auquel nous exprimons ici nos sentiments de vive reconnaissance, une série de recherches pour essayer d'élucider la question toujours ouverte du mode de formation des varices.

Tout le monde sait que la question est celle-ci : doit-on réellement attribuer l'hypertrophie des parois des veines variqueuses à l'augmentation de la pression sanguine.

Un des plus anciens travaux est celui de *Lesser*, qui a essayé de reproduire expérimentalement des varices. Tous ses essais ont échoué. Pour lui, l'augmentation de la pression sanguine ne suffit pas à provoquer l'altération, et il en arrive à conclure que les varices doivent être considérées

comme des formations néoplasiques et les compare aux angiomes.

Epstein admet une hypertrophie compensatrice de l'adventice et de la tunique interne, à la suite de la disparition des éléments musculaires et élastiques, destinée à ramener le lumen vasculaire à un calibre normal. Il envisage la stase et l'augmentation de la colonne sanguine comme des facteurs favorables à la formation des varices qui seraient dues à une insuffisance de la tunique moyenne tout à fait analogue à celle que *Thoma* a démontrée dans la sclérose artérielle.

Soboroff n'a trouvé que dans un seul cas des épaississements localisés de la tunique interne semblables à ceux que l'on constate dans l'artériosclérose. Pour lui, le caractère distinctif des varices réside dans une vraie hypertrophie de la musculature. Il a remarqué aussi une augmentation et une dilatation des vasavasorum.

Cornil donne une opinion différente. Il attribue l'hypertrophie de la paroi vasculaire au développement du tissu conjonctif dans la tunique moyenne. En même temps il se formerait entre les tuniques internes et moyenne une couche de tissu connectif que l'auteur rattache à la tunique moyenne. Dans les parois veineuses amincies, la tunique moyenne — musculaire — disparaît ; on ne trouve plus que la tunique interne et l'adventice entre lesquelles la couche de tissu conjonctif néoformé persisterait. Les varices seraient ainsi le résultat d'une inflammation chronique.

D'autres, tels que *Sommer*, admettent une insuffisance primitive de la tunique moyenne consécutive à son développement incomplet. *Orth* et *Rokitansky* envisagent une prédisposition héréditaire comme plausible.

Quénu dans son étude très approfondie sur les hémorroïdes dit : « En résumé, la paroi veineuse épaissie peut être musculaire ou fibreuse ; la plupart du temps elle est composée d'un tissu spécial d'un caractère embryonnaire, véritable bourgeonnement de l'endoveine, tissu coloré en clair par le picrocarmin parsemé de cellules conjonctives dont maintes ont la forme étoilée, certains vaisseaux

présentent ainsi une véritable transformation de leurs tuniques en tissu muqueux... » et plus loin : « Les vaisseaux sont dilatés et bosselés, mais de plus leur paroi porte les traces d'un véritable processus irritatif, la prolifération des cellules en contact avec l'endothélium en est la preuve; ce processus aboutit d'abord à l'épaississement hyalin du vaisseau, puis ultérieurement à la formation d'une gaine fibroïde surajoutée à l'endothélium. » Finalement l'auteur conclut qu'il s'agit d'une endophlébite et non d'une mésophlébite.

Hodara distingue deux hypertrophies : une « interne » caractérisée par une néoformation de tissu conjonctif et élastique dans la tunique interne, et une « externe » concernant la tunique musculaire et des éléments élastiques. Plus tard on assiste à une disparition des éléments élastiques causée par la pression sanguine.

Slavinsky pense que les varices sont dues à une prédisposition congénitale ou acquise par l'âge. Il ne trouve pas d'altérations pouvant expliquer leur formation. Il constate des épaississements locaux de la tunique interne, de l'atrophie des éléments musculaires, augmentation du tissu élastique, hyperplasie du tissu conjonctif atteint ci et là de dégénérescence hyaline.

Fischer trouve dans les veines des parois extrêmement amincies; la tunique interne est à peine épaissie, les différents éléments élastiques très fortement dégénérés se retrouvent sous la forme de granulations — varices de 10 à 15 millimètres de diamètre; — pour lui, tout le processus doit être causé par des phénomènes inflammatoires.

Schambacher observe une vascularisation assez abondante de l'adventice, mais aucun signe inflammatoire. Les éléments élastiques se présentent d'une façon irrégulière, tantôt absents, tantôt abondants, tantôt faiblement développés. La tunique musculaire offre des altérations analogues. Il attribue le développement des varices à une prédisposition congénitale à la suite du développement irrégulier et de la disposition défectueuse des éléments constitutifs de la paroi, spécialement des tissus musculaire et élastique.

Kallenberger constate que la tunique moyenne varie considérablement d'épaisseur; entre les faisceaux musculaires, il trouve des traînées de tissu conjonctif pouvant se développer à un tel point que la tunique moyenne finit par être formée d'une masse connective dans laquelle se trouvent emprisonnés quelques rares débris de tissu musculaire. La lame élastique interne est normale le plus souvent, ou bien se divise en deux lamelles séparées par du tissu conjonctif, qui peut aussi se déposer sur la lame interne, — hypertrophie de la tunique interne.

Il a aussi trouvé des ruptures de la lame élastique interne et pense que ce sont elles qu'il faut considérer comme altérations primitives. D'après lui, il faudrait envisager les varices des extrémités inférieures comme des veines atteintes de phlébosclérose où se produisent des déchirures de la lame élastique interne à la suite de mouvements exagérés dans l'articulation du genou.

Scagliosi nie que l'augmentation de la pression sanguine puisse causer d'elle-même l'épaississement de la tunique interne. Ce phénomène doit être la conséquence de l'insuffisance de la couche musculo-élastique incapable de résister efficacement à la pression intravasculaire, et ne se produit qu'à la suite de processus dégénératifs très évidents dans la tunique moyenne. L'endophlébite serait secondaire à la mésophlébite et influencée activement par la pression sanguine.

Kashimura a émis une nouvelle théorie qui fait dépendre la formation des varices d'influences nerveuses. Les veines sont dans la dépendance du sympathique. Si la musculature de la veine est soumise à des excitations nerveuses fortes et répétées, elle s'hyperplasie. Ces irritations peuvent être dues à l'augmentation de la pression sanguine; mais à côté il y en aurait d'autres, de nature chimique par exemple, provenant des globules rouges. Si la veine ne peut plus répondre suffisamment aux excitations nerveuses, il se produit une hyperémie par stase qui conduit à la disparition de la musculature et à la prolifération du tissu collagène.

Jores, dans ses recherches sur la néoformation des fibres

élastiques dans la tunique interne des artères, constate tout d'abord une division de la lame élastique interne en lamelles dans les régions épaissies de la tunique interne. Pour lui, ce phénomène domine le processus, tandis que la formation des fibrilles joue un rôle secondaire. Il trouve aussi des artères où la couche interne est remplacée par de nombreuses fibrilles disposées parallèlement au lumen vasculaire; vingt jours après la ligature d'une artère, il voit un épaississement de la tunique interne qui renferme des cellules claires rondes ou ovales, entourées de fibrilles granuleuses ou d'un réseau de granulations d'élastine, le tout aggloméré par du tissu collagène.

Dans l'*arteritis thrombotica* il se développe donc un nouveau tissu élastique, mais qui n'arrive qu'à un état relativement parfait. C'est un phénomène précoce après la ligature mais tardif dans l'inflammation chronique. Les fibres se disposent circulairement, ce qui paraît être une conséquence de l'augmentation de pression, car là où la pression est moindre elles sont beaucoup moins développées — *arteritis thrombotica*.

Enfin, dans une communication faite le 16 mars 1907 à la Société de biologie, *MM. Alglave et Retterer* rappellent que l'étiologie des varices est encore des plus obscures. A aucun stade ils n'ont vu de signe d'atrophie dans les éléments cellulaires ni élastiques. La paroi veineuse est hypertrophiée, mais cette hypertrophie est-elle primitive ou consécutive à la dilatation? L'étude des segments à apparence saine permet de conclure que l'hypertrophie des tuniques précède leur dilatation.

Au début de nos recherches nous nous sommes servis de gros segments variqueux provenant d'opérations chirurgicales; mais au bout de peu de temps nous avons pu nous convaincre que leurs différentes structures microscopiques permettent d'admettre chacune des différentes manières de voir citées plus haut. Nous avons alors employé de petites dilatations variqueuses de la saphène interne qu'il est facile de trouver sur le cadavre, en faisant attention de ne prendre

que des vaisseaux de dimensions assez égales entre eux, c'est-à-dire de 2 à 3 mm. de diamètre. Les pièces furent fixées au sublimé, incluses dans la paraffine; nous avons coloré les coupes simultanément à l'hémalun, la liqueur de Van Giesen et le colorant de Weigert pour les fibres élastiques. Nous avons classé les préparations ainsi obtenues en plusieurs groupes d'après la similitude des altérations.

Groupe I. — L'*adventice* est formée d'un peu de tissu conjonctif entremêlé de fibres élastiques présentant des caractères tout à fait normaux, tant au point de vue de leur nombre qu'à celui de leurs dimensions ou de leur coloration.

La *tunique moyenne* se compose de faisceaux de musculature lisse disposés le plus souvent concentriquement autour du lumen du vaisseau, séparés les uns des autres par des traînées de tissu conjonctif adulte, très pauvre en cellules. On y rencontre les éléments élastiques de préférence dans le voisinage des travées connectives; les fibres, pour la plupart disposées concentriquement, sont ondulées, sans cependant former de cercle continu, car en général elles ne se trouvent pas disposées bout à bout; ci et là on en trouve quelques-unes enchevêtrées en peloton, dans la musculature, ou bien parallèles aux faisceaux musculaires, isolées de tout tissu conjonctif.

Les différents éléments du tissu musculaire paraissent normaux, noyaux et protoplasma sont bien colorés, sans traces de dégénérescence.

Il n'existe nulle part de foyer d'infiltration leucocytaire.

La *tunique interne* est représentée par une lame élastique onduleuse, dont l'épaisseur correspond à celle de trois ou quatre fibres de la tunique moyenne; elle se colore fortement par la méthode de Weigert et se continue partout sans interruption; mais en deux points de son trajet elle se dédouble, formant ainsi deux lamelles plus minces qui se fusionnent ensuite pour reformer une lame unique.

Et c'est précisément entre ces deux lamelles qu'il faut chercher le premier épaississement de la tunique interne. Il se présente de la façon suivante : deux lamelles élastiques,

très faiblement ondulées en comparaison de la lame primitive, englobant une masse formée d'une rangée de cellules entourées d'une substance fondamentale amorphe.

Au fort grossissement nous sommes en présence de cellules très claires, ovales ou polygonales, à la suite de la compression ; leur protoplasma est très peu coloré, granuleux ; elles ont des limites nettes sans qu'il soit possible de leur discerner une membrane propre. Le noyau est petit, de même forme que les cellules, central, bien délimité, bleuâtre.

Entre ces cellules nous voyons une très petite quantité de substance amorphe en général, quelquefois à peine granuleuse ou fasciculée, colorée en rose pâle par la fuchsine de Van Giesen, dans laquelle nous trouvons des fragments extrêmement ténus de fibrilles et des granulations colorées par le Weigert.

De plus, les deux *lamelles* ne sont plus aussi homogènes que la lame élastique interne qui leur donne naissance. On leur reconnaît des granulations faisant saillie dans l'espace interlamellaire et dans lequel elles envoient par leur face interne quelques fibrilles. Celle qui se trouve du côté de la tunique moyenne paraît, sur certaines coupes, rompue en plusieurs points, et en d'autres endroits presque tout à fait décolorée ; tandis que l'autre n'a subi aucun morcellement et conserve sa couleur foncée.

Sur une des coupes en séries intéressant cet épaississement de la tunique interne, nous voyons que du côté du lumen la lamelle interne est renforcée par une autre fibre élastique, sans aucun rapport de continuité avec la lame élastique interne.

Entre cette nouvelle *lamelle de soutien* et la lamelle interne nous trouvons la même substance fondamentale que celle que nous avons décrite entre les cellules.

En poursuivant plus loin l'examen de la série des coupes de ce foyer nous voyons que, immédiatement au-dessus et au-dessous de cet amas de cellules claires, la lame élastique interne est encore divisée en deux lamelles ; et l'espace ainsi délimité est comblé par une masse compacte, d'apparence fasciculée, colorée en rose par le van Giesen et ressemblant

à de la substance conjonctive jeune. A mesure que nous nous éloignons du foyer cellulaire, l'espace interlamellaire se rétrécit et finalement nous retrouvons la lame élastique interne d'apparence absolument normale.

Il est encore un fait que nous voulons signaler. Entre les deux lamelles nous trouvons du tissu élastique sous forme de granulations extrêmement fines, de fibrilles très ténues, mais ceci seulement autour des cellules que nous avons décrites plus haut. Il existe bien de grosses granulations d'élastine à la face internes de lamelles, mais elles leur appartiennent en propre, par les rapports de continuité qu'elles ont toujours avec elles et leur coloration foncée identique à celle de la lame interne tout entière. Tandis que les fibrilles et granulations péricellulaires sont toujours de dimensions bien moindres et ne prennent que faiblement la coloration de Weigert (fig. 1).

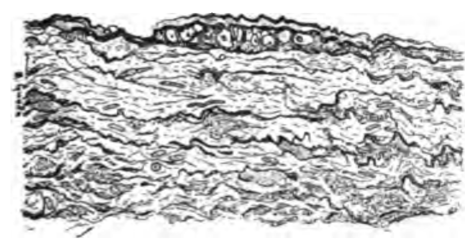


Fig. 1.

En résumé, nous voyons que les tuniques externe et moyenne ne présentent aucune altération. La lame élastique interne est partout continue; mais elle s'est, en certains endroits, divisée en deux lamelles, et dans l'espace ainsi créé se sont développées des cellules agglomérées par une substance fondamentale et autour desquelles nous trouvons des éléments du tissu élastique.

Les très nombreux examens que nous avons faits de varicosités au début nous ont amené à conclure que nous sommes ici en présence du premier stade d'épaississement de la tunique interne.

Groupe II. — L'*adventice* est formée d'une couche de tissu fibro-élastique ne présentant aucun caractère remarquable.

La musculature de la *tunique moyenne* a un aspect nor-

mal; elle est groupée en faisceaux concentriquement au lumen du vaisseau, entre lesquels nous trouvons des traînées de tissu connectif avec quelques cellules et des fibres élastiques, le plus souvent disposées sans aucun ordre ou même enchevêtrées en peloton, parfois un fragment d'une grosse fibre élastique, bien colorée, fortement ondulée.

Ces deux tuniques, revêtues d'une tunique interne normale, formeraient une paroi vasculaire de la même épaisseur que dans le groupe I.

Mais, ici, la *tunique interne* a subi une notable hypertrophie sur tout le pourtour du vaisseau en présentant toutefois des inégalités suivant les points considérés.

Au lieu de l'endoveine normale nous trouvons une couche de tissu formé d'une substance fondamentale renfermant des cellules, des éléments élastiques et quelques fibres musculaires lisses.

La substance fondamentale est relativement peu abondante dans le voisinage des cellules, elle présente les mêmes caractères que dans le groupe I, structure vaguement fasciculée, parfois granuleuse, coloration pâle; on y rencontre quelques fibres musculaires lisses tout à fait normales, qui se rattachent le plus souvent par une de leurs extrémités à la tunique moyenne.

Les cellules sont claires, de grandeur variable, arrondies, quelquefois polygonales. Leur protoplasma est peu dense, quelquefois granuleux, à peine coloré en rose. Les noyaux sont pâles, eux aussi, finement réticulés pour la plupart, tandis que d'autres se colorent si fortement par l'hémalun qu'il est impossible de leur reconnaître de structure.

Les éléments élastiques sont de deux sortes. Les uns, les plus rapprochés de la musculaire, sont disposés concentriquement au lumen du vaisseau, fortement ondulés, d'un bleu foncé, homogènes, relativement courts par rapport à leur épaisseur qui correspond à celle d'une lame élastique interne. Ce sont des fragments intacts de la lame interne primitive. D'autres, tout aussi volumineux, sont plus pâles, d'épaisseur irrégulière, leur structure n'est pas uniforme, en un point compacts, ailleurs ils sont composés de fibrilles et de

granulations plus ou moins foncées. En les comparant aux premiers nous voyons immédiatement que nous avons affaire à des restes, en voie de désagrégation, de la lame primitive. En outre nous trouvons une quantité de fibrilles et de granulations de dimensions fort variables, de coloration plus ou moins intense, englobant souvent une cellule avec laquelle elles sont en contact immédiat.

Mais les cellules ne se rencontrent pas partout dans cette endoveine ainsi modifiée. L'épaississement est le plus fort là où elles existent. Aux endroits où elles manquent, nous voyons une substance fondamentale plus dense, un peu mieux colorée par le van Giesen. Les éléments élastiques y sont les mêmes qu'autour des cellules. Cependant les granulations moins abondantes, les fibrilles plus épaisses, se colorent mieux et forment un réseau plus serré, comme à la suite d'un tassement ou d'une rétraction de la substance fondamentale.

En résumé nous sommes ici en présence du même processus que celui que nous avons décrit dans le groupe I, avec cette différence qu'il est plus avancé. Nous avons des cellules claires, de la substance fondamentale, et des éléments élastiques; il faut y ajouter quelques fibres musculaires lisses.

Au lieu d'être localisée en un ou deux points seulement, l'hypertrophie s'est étendue à toute la tunique interne. Des cellules claires se sont développées et ont dissocié, fragmenté la limitante interne dont nous retrouvons quelques tronçons intacts; la substance intercellulaire a augmenté de quantité; à cette hypertrophie sont venues se joindre quelques fibres lisses de la tunique moyenne. Ainsi que nous le constatons en d'autres points de la tunique interne, les cellules ont disparu, la substance interstitielle s'est rétractée, formant, avec les éléments élastiques, la tunique interne.

Dans le Groupe III, le tableau change encore, car nous avons ici un épaississement plus marqué et partant plus ancien de la tunique interne. Celle-ci est fort irrégulièrement épaissie. Au lieu d'être formée en majeure partie par une

lame élastique onduleuse, homogène, ininterrompue, on trouve à sa place un revêtement composé d'un tissu granuleux ordonné en courts faisceaux, coloré en rose par le van Giesen, contenant ci et là quelques cellules claires, petites en comparaison de celles des groupes précédents, mais en ayant les mêmes caractères. Elles sont situées surtout dans les parties profondes de la couche hypertrophiée, c'est-à-dire dans le voisinage de la tunique musculaire, là où se trouvait primitivement la lame élastique interne. Il y a aussi de nombreux éléments élastiques représentés par des fibrilles pâles, courtes, quelquefois composées de grains d'élastine, ou des granulations plus ou moins colorées, disséminées sans aucun arrangement; et enfin, dans les parties des plus voisines de la tunique moyenne, des fragments de la lame élastique interne, reconnaissables à leur ondulation, leur couleur foncée, mais de structure granuleuse.

Il faut encore noter la présence de quelques éléments musculaires lisses et, nulle part, nous ne trouvons de foyer d'infiltration leucocytaire.

Quant à la *musculaire*, elle ne présente plus son arrangement concentrique et régulier. Les faisceaux sont plus minces, parfois disposés obliquement à la coupe; ils sont séparés par des traînées de tissu conjonctif assez riches en fibrilles élastiques, et un peu plus abondantes que dans les groupes précédents. En certains points, l'épaisseur de la tunique moyenne est sensiblement diminuée; c'est à ce niveau-là que se voit la plus forte hypertrophie de la tunique interne.

L'*adventice* est plus épaisse; c'est une couche de tissu fibreux riche en fibres élastiques, qui est partout continue et envoie même d'assez forts prolongements entre les faisceaux de la musculaire qui semble ainsi cloisonnée par endroits.

Avec le Groupe IV nous sommes en présence d'une veine dont la paroi est nettement épaissie et dont les différentes tuniques ont subi des mortifications importantes.

En effet l'*adventice* est représentée par une mince couche de tissu fibreux où les éléments élastiques, sous forme de

grosses fibres fortement colorées et onduleuses. l'emportent sur les éléments conjonctifs.

La *couche musculaire* ne forme plus la majeure partie de la paroi. Les différents faisceaux ne sont pas toujours disposés concentriquement au lumen vasculaire; ils manquent de cohésion, sont parfois assez peu colorés. Le tissu conjonctif qui les réunit renferme une quantité d'éléments élastiques, fibres, fibrilles, granulations, pour la plupart d'une couleur bleue intense.

Enfin si nous considérons la *tunique interne*, nous voyons que c'est elle qui est le siège de l'épaississement de la paroi. Dans les parties immédiatement en contact avec la musculaire, nous retrouvons des fragments de la lame élastique, très onduleux, très foncés, ayant souvent l'aspect d'un ruban étroit renfermant de nombreuses granulations bien colorées. Les espaces qu'ils circonscrivent par leurs sinuosités sont remplis par des cellules claires comme celles que nous avons déjà décrites plus haut. Ces cellules sont particulièrement abondantes le long des débris de la lame primitive, non pas du côté de la musculaire mais du côté du lumen. Entre ces cellules nous trouvons toujours la même substance interstitielle, peu abondante, et des fibrilles, des granulations élastiques, disposées sans aucun ordre apparent, ou formant ci et là un réseau péricellulaire. Puis, en nous dirigeant vers le lumen, nous rencontrons une zone de tissu conjonctif plus ou moins riche en éléments élastiques suivant les endroits considérés. Et finalement, la partie sous-endothéliale se compose de tissu connectif avec de nombreuses fibres élastiques bien ondulées, fortement colorées, formant une barrière presque ininterrompue sur toute une partie du pourtour du lumen; puis peu à peu cette barrière s'infléchit vers la profondeur et vient se fusionner avec la zone des fragments de la limitante primitive dans le voisinage immédiat de la musculaire.

Les autres parties de la tunique interne présentent un tableau analogue, nous y retrouvons des fragments de la limitante interne, du tissu conjonctif entremêlé de cellules claires et d'éléments élastiques (fig. 2).

Nous voyons ainsi que cette tunique interne fortement hypertrophiée présente, dans les grandes lignes, absolument le même tableau que celui observé dans le Groupe I. La limitante interne s'est divisée en lamelles, l'une est restée en contact avec la musculaire, l'autre dans le voisinage de l'endothélium, car elle a été constamment refoulée par le nouveau tissu qui s'est développé dans l'espace interlamellaire — cellules, substance interstitielle avec divers élé ments élastiques. Il est facile de comprendre que pendant cette évolution les deux lamelles n'ont pu rester intactes, étant donnée la distension qu'elles ont subie. Elles ont dû se tronçonner, et nous voyons que la fragmentation est la plus marquée là où elles étaient le moins soutenues, c'est-à-dire du côté du lumen.



Fig. 2.

Nous avons ainsi une série d'observations concernant le développement des varices, à partir de leur premier début jusqu'à leur période d'état. Nous pouvons les résumer de

la manière suivante : dans des espaces délimités par deux lamelles provenant d'une division de la limitante interne, nous trouvons des groupes de cellules claires agglomérées par une substance intercellulaire renfermant des éléments élastiques sous la forme de fibrilles et granulations faiblement colorées par la méthode de Weigert, ce qui les fait nettement distinguer de la limitante elle-même qui se colore en bleu foncé par le même procédé.

Les cellules se multiplient, la substance fondamentale augmente, ainsi que le nombre des fibrilles pâles qu'elle renferme. Nous voyons que ce processus n'affecte pas nécessairement d'emblée tout le pourtour du lumen vasculaire. Ces proliférations ne sont pas étendues au début, mais elles peuvent être multiples et, par leur développement progressif, envahir petit à petit la tunique interne. Celle-ci se trouve ainsi épaissie d'une façon fort inégale suivant le nombre des foyers primitifs et l'étendue qu'ils ont prise dans la suite.

Dans les parties profondes, dans le voisinage de la tunique musculaire, nous trouvons surtout des restes d'une des lamelles provenant de la limitante primitive et des amas de cellules ; la substance intercellulaire y est relativement peu abondante, par contre sa quantité augmente considérablement dans les couches moyennes ; c'est là qu'on rencontre le plus de fibrilles et granulations pâles à côté de quelques rares cellules claires. Puis, en nous rapprochant du lumen, dans les couches supérieures nous trouvons les restes de l'autre lamelle, noyés, eux aussi, dans la substance intercellulaire ; et au delà l'endothélium vasculaire. Les cellules claires apparaissent en premier lieu, puis vient la substance intercellulaire dont la disposition dans les couches moyennes et supérieures de la tunique interne, à un stade relativement avancé du processus, confirmerait l'idée qu'elle doit être produite par ces cellules et refoulée peu à peu, au fur et à mesure de sa production, du côté du lumen — car de l'autre se trouve la musculature — et repoussant en même temps la lamelle supérieure.

Quant à la *musculature* nous ne lui avons jamais trouvé

d'altération au début du processus. Les premières modifications que nous avons pu lui remarquer coïncident avec un degré assez avancé d'hypertrophie de la tunique interne.

Pour l'*adventice* de même.

Ainsi que nous le voyons, les conclusions que nous pouvons tirer de nos observations ne concordent pas avec toutes les opinions émises par les différents auteurs cités plus haut. Les uns comme *Scagliosi*, *Sommer*, *Cornil*, *Schambacher*, *Slavinsky*, *Soboroff*, *Epstein*, *Kallenberger* considèrent les lésions de la tunique moyenne comme les plus importantes dans la formation des varices. L'opinion de Scagliosi, qui admet une endophlébite secondaire à des dégénérescences de la tunique moyenne, nous paraît inexacte. Nous n'avons jamais pu constater de lésions de la musculaire dans les stades précoces. Les fibres musculaires se coloraient bien, ne présentaient aucune trace de dégénérescence, le tissu conjonctif interfasciculaire était normalement développé, et rien dans les éléments élastiques ne pouvait faire supposer une dégénérescence quelconque. Mais si nous examinons des coupes de varices à la période d'état, nous observons aussi des phénomènes de dégénérescence dans la tunique moyenne; nous voyons aussi que les fibres musculaires s'atrophient, se colorent moins bien, ne conservent plus strictement leur arrangement en faisceaux concentriques au lumen ; les éléments conjonctifs et élastiques sont plus abondants; bref, nous sommes en présence d'altérations analogues à celles décrites par *Scagliosi*. Nous ne sommes plus devant des varices en voie de formation, il s'agit de varices en période d'état; et c'est dans les stades du début que nous avons pu constater l'épaississement de la tunique interne comme premier phénomène.

Les observations de *Schambacher*, *Sommer*, *Fischer*, *Slavinsky*, *Soboroff*, *Kallenberger*, sont parfaitement justes, mais ces auteurs se sont servis pour leurs travaux de varices trop développées, par exemple celles de *Slavinsky* mesuraient 10 à 15 mm. de diamètre. Avant d'en arriver à cette période où l'organisation de la tunique moyenne est complètement

bouleversée, c'est dans la tunique interne que nous devons chercher les premières altérations. Nous les avons suffisamment décrites plus haut pour ne pas y revenir ici.

Lorsque l'hypertrophie de la tunique interne s'est généralisée, nous voyons souvent un épaississement de toute la paroi de la veine. La musculature et son tissu connectif, l'adventice y participent. Puis il se produit une régression, d'un côté le tissu musculaire s'atrophie, tandis que les éléments conjonctifs prennent sa place, et nous avons bientôt une tunique moyenne où l'on ne retrouve plus que des débris musculaires noyés dans une masse de tissu conjonctif. Pendant ce temps le tissu élastique s'est fortement hypertrophié, particulièrement dans les régions où se trouvaient les restes de la lame élastique interne; l'adventice elle-même en contient une quantité. En certains endroits tissu conjonctif et musculature peuvent s'atrophier, si bien que la paroi vasculaire paraît formée des éléments élastiques seuls agglomérés par une substance amorphe et soutenus par une mince couche de tissu adventitiel. Au cours de cette évolution la tunique interne présente des tableaux bien différents. Nous remarquons souvent un développement considérable de la substance interstitielle qui doit son origine aux cellules claires. Le tissu élastique est en général fortement développé. Ailleurs toute l'épaisseur de la tunique interne est remplie par une masse claire largement fasciculée, pauvre en cellules et en éléments élastiques, se colorant peu. Bref, nous retrouvons ainsi dans la période d'état toutes les altérations qui ont été décrites comme caractéristiques.

L'opinion de *Cornil* s'applique parfaitement bien à des varices d'un stade assez avancé, mais il ne faut pas, selon nous, considérer la couche de tissu conjonctif qui se développe entre les tuniques interne et moyenne comme le point de départ des altérations que l'on peut constater plus tard. C'est bien avant la formation de cette couche nouvelle que nous avons pu observer la division de la lame élastique interne avec cellules claires et substance interstitielle, suivie de prolifération du tissu conjonctif. Et c'est précisément cela qui nous permet de reporter à la tunique interne les

phénomènes dont nous suivons l'évolution dans la tunique moyenne.

Nous pouvons dire la même chose de la manière de voir de *Hodara* qui distingue une hypertrophie externe et une interne. Nous sommes alors au maximum de l'épaississement de la paroi veineuse. Mais avant d'en arriver là il existe seulement une hypertrophie interne et bientôt après nous entrons dans les périodes de régression et d'atrophie.

A la fin de son tarvail *Quénu* se déclare partisan de la théorie d'*Epstein* qui voit avant tout dans les varices une hypertrophie compensatrice de la tunique interne. Mais pour être compensatrice il faudrait qu'il y ait une lésion à compenser. De notre côté nous n'avons pas pu observer d'altération dans les parois des veines du Groupe I, autres que celles qne nous décrivons dans la lame élastique interne. De la tunique interne l'hypertrophie gagne la tunique moyenne, mais elle en affecte surtout le tissu conjonctif; si elle atteint la musculature ce n'est que bien temporairement. On trouve beaucoup plus de varices où la musculature est en voie de régression, supplantée petit à petit par l'envahissement de tissu conjonctif. Il s'agit bien d'une endophlébite, mais d'une endophlébite primitive et non pas secondaire à des lésions de la tunique moyenne.

La théorie de *Kallenberger* est ingénieuse, mais ne repose que sur des hypothèses. Il a observé la division en lamelles de la lame élastique interne, le dépôt d'une couche de tissu conjonctif dans la tunique interne; mais il ne s'est pas servi de varices assez jeunes pour constater l'existence des cellules claires. Il a vu des ruptures de la lame élastique interne. S'il avait pu saisir le processus à son début il aurait facilement pu conclure avec nous que la déchirure est due au développement anormal du tissu conjonctif, qui peut ainsi causer en maints endroits des déchirures des lames élastiques, ainsi que nous l'avons observé dans des stades relativement peu avancés.

Kashimura voit les premières lésions dans l'hyperplasie de la musculature suivie de son atrophie à la période de dilatation. Bien qu'il s'appuie adroitement sur une théorie

nerveuse, nous ne pouvons pas partager sa manière de voir, car avant toute hyperplasie musculaire nous avons pu constater l'hypertrophie de la tunique interne.

Nous pouvons appliquer aux veines ce que *Jores* a observé dans les artères. En effet nous y voyons une lamellisation de la lame élastique interne, les mêmes cellules claires entourées d'une substance collagène renfermant des granulations et des fibrilles élastiques. Jores a pu constater ces altérations dans l'artérite aiguë comme dans l'artériosclérose et il attribue aux cellules claires un rôle actif dans la néoformation du tissu élastique. Il est, avec Virchow, Hertwig, Schwalbe, Gerlach, partisan de la théorie cellulaire; il pense que, tout bien pesé, les cellules jouent un rôle actif dans la formation du tissu élastique et vraisemblablement, par une propriété générative du protoplasma, elles forment directement et complètement la substance élastique.

Nous avons pu aussi observer des fibrilles extrêmement ténues ou des granulations pâles, disposées en réseau dans la substance collagène directement autour des cellules, mais nous n'avons jamais pu obtenir de coupes où il fût possible de distinguer des granulations sur le pourtour des cellules ainsi que le montrent les planches de Jores. Ce ne serait pas un argument suffisant à avancer contre la théorie cellulaire; mais cet auteur lui-même admet que les figures qu'il produit ne sont pas absolument probantes pour défendre son opinion. Et sans vouloir trancher nettement la question, nous dirons ici que nous avons l'impression que la substance élastique se forme dans la substance interstitielle, dans le voisinage immédiat des cellules, ce qui ne nous permet pourtant pas de nier que les cellules puissent jouer un rôle dans cette formation.

Mais cette régénération du tissu élastique ne paraît pas suffisante. En effet, d'une part nous voyons que les granulations et fibrilles néoformées dans le tissu collagène ne se colorent jamais aussi bien que les éléments élastiques adultes; de plus, elles ne s'organisent jamais en fibres, ni en lames pouvant se comparer aux restes de la lame élastique interne. En outre nous assistons par la suite à un amincissement des

paois veineuses, où nous ne retrouvons presque plus trace de ces éléments néoformés, tandis qu'il y subsiste encore des restes des lames élastiques primitives, à côté du tissu conjonctif pour ainsi dire seul présent dans les stades extrêmes de l'atrophie de la paroi. Et c'est avec cette période de régression que commence la dilatation.

Nous pouvons donc terminer en disant que dans les varices il se produit premièrement, dans la tunique interne, une hypertrophie qui gagne ensuite la tunique moyenne, suivie d'atrophie affectant particulièrement la musculature et coïncidant avec une période de dilatation.

BIBLIOGRAPHIE

Cornil, sur l'anat. patholog. des veines variqueuses.
Soboroff. *Archives de Virchow*, Vol. LIV.
Lesser. *Id.* Vol. CI.
Epstein. *Id.* Vol. CVIII.
Quénu. *Revue de Chirurgie*, 1893.
Sommer. *Ueber multiplen Phlebectasien* ID, 1896.
Hodara. *Monatshefte f. praktische Dermatolog.*, 1895.
Fischer. *Ziegler's Beiträge z. patholog. Anatomie*, Vol. 27, 1899.
Id. *Archiv f. Dermatolog. u. Syphilis*, Vol. LXX, 1904.
Slavinsky. *Centralblatt f. allgem. Pathologie*, 1899.
Schambacher. *Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie*, Vol. 53, 1900.
Kashimura. *Archives de Virchow*, Vol. 181, 1905.
Scagliosi. *Id.* Vol. 180, 1905.
Kallenberger. *Id.* Vol. 180, 1905.
Jores. *Ziegler's Beiträge z. patholog. Anatomie*, 1905.
Alglave et Retterer. *Presse médicale*, 27, III, 1907.
Orth. *Lehrbuch der patholog. Anatomie.*
Rokitansky. *Lehrbuch der patholog. Anatomie.*

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Les évolutions pathologiques de la digestion stomacale, par le professeur G. Hayem. 1 vol. in-16 de 240 pages. Masson et Cie éditeurs, Paris, 1907.

On sait avec quelle patience le professeur Hayem a poursuivi depuis de longues années l'étude scientifique des troubles de la digestion stomacale. Le livre qu'il vient de publier est le fruit de toute la série de ses recherches. Malgré la concision de la forme, il donne le détail des méthodes d'examen qu'il s'est efforcé de rendre précises et expose les résultats pratiques qu'elles permettent d'obtenir.

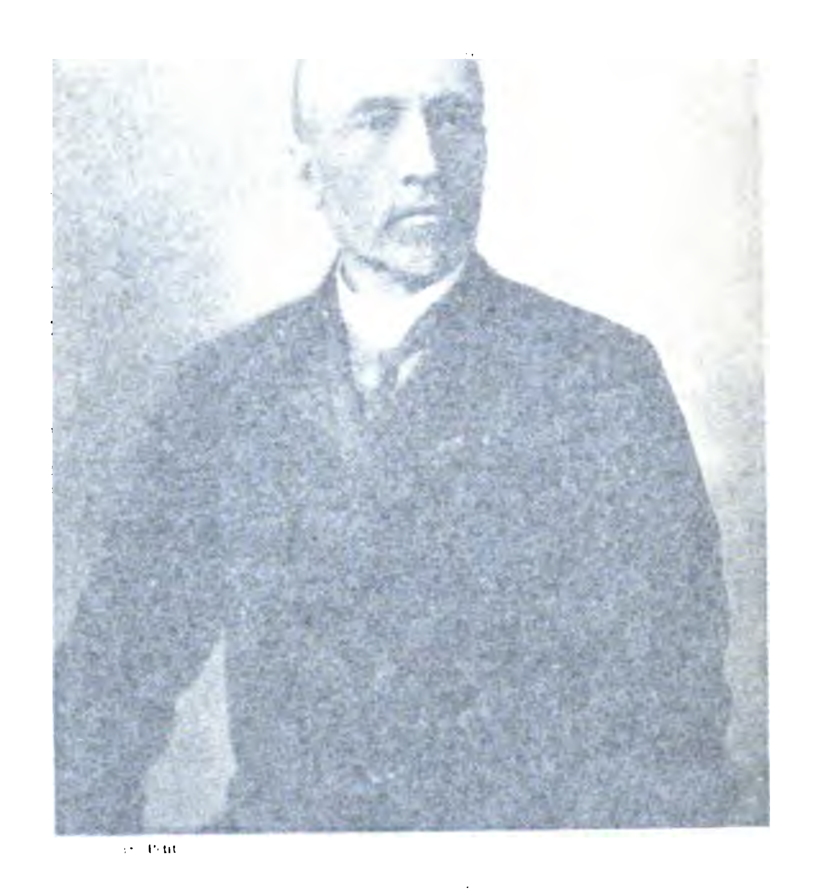
L'auteur étudie successivement les troubles de la fonction chimique et ceux de la fonction évacuatrice. En outre, estimant qu'il ne suffit pas de rechercher l'état de ces fonctions à un moment donné de la digestion, il étudie l'évolution des phénomènes et établit le tracé de leur cycle. Il arrive à conclure de cette étude que la connaissance des cycles évolutifs est des plus instructives pour le clinicien.

Il y a lieu de distinguer les cas dans lesquels l'évolution est harmonique, c'est-à-dire où les cycles chimique et évacuateur ne s'écartent du type normal que par l'intensité, mais conservent leur marche concordante, et ceux dans lesquels elle est désharmonique. M. Hayem classe les types chimiques en 3 groupes, suivant que l'évacuation a une durée normale, courte ou prolongée, et dans chacun de ces 3 groupes, il distingue l'évolution harmonique et désharmonique.

L'intérêt qui s'attache à la connaissance des troubles moteurs et sécrétoires vient de ce qu'ils forment les principaux symptômes objectifs des affections stomacales, dont les signes subjectifs n'ont qu'une bien médiocre valeur. L'importance que le clinicien doit accorder à la recherche scientifique des troubles objectifs est d'autant plus grande que la question de l'intervention chirurgicale se pose aujourd'hui pour nombre de cas.

C. A.

Le Gérant : Pierre Auger.



J.-J. GRANCHER

1843-1907

J.-J. GRANCHER

1843-1907

La mort prématurée du professeur Grancher met en deuil la rédaction de ces *Archives* et frappe douloureusement la Science française. Grancher a succombé à une pneumonie, le 13 juillet 1907. Il venait, peu de jours avant, de prendre sa retraite professorale. Depuis plusieurs années déjà le soin de sa santé l'avait contraint d'interrompre son enseignement. Mais s'il se tenait souvent éloigné de la Faculté, il n'avait cessé d'y occuper la place éminente que justifiaient l'importance de ses titres scientifiques et l'autorité de sa personne.

Né à Felletin le 29 septembre 1843, il vint à Paris à 17 ans, faire ses études médicales. Interne des hôpitaux en 1867, il s'adonna dès ce moment à l'anatomie pathologique. Ce fut même pour lui que fut créé, en 1872, à l'Amphithéâtre des hôpitaux, l'enseignement de l'histologie normale et pathologique, dans lequel il témoigna de brillantes qualités de professeur. Nommé chef de clinique à la fin de son internat, puis médecin des hôpitaux et agrégé en 1872, il fit dans ces fonctions des leçons très suivies dans lesquelles il alliait avec un égal talent la clinique et l'anatomie pathologique.

Lorsque la mort de Parrot eut laissé vacante la chaire

de clinique médicale infantile, la Faculté désigna Grancher, en 1885, pour l'occuper. Bien qu'il ne se fût jamais livré à l'étude spéciale des maladies de l'enfance, la souplesse de son talent et la solidité de sa culture scientifique lui permirent de s'adapter sans peine à ses nouvelles fonctions.

D'une santé assez frêle, à la suite d'une dysenterie contractée à l'hôpital, Grancher fut de bonne heure dans l'obligation de ménager ses forces. Peut-être doit-il à cette circonstance de n'avoir pas, comme tant d'autres, éparpillé ses efforts et d'avoir concentré ses recherches sur des sujets d'une importance majeure. Son œuvre, poursuivie pendant trente-cinq ans, nous apparaît aujourd'hui solide et d'une belle unité.

C'est à l'étude de la tuberculose qu'il s'est adonné avec prédilection. Dès ses premiers travaux sur cette maladie, il se révéla comme un maître, en produisant dans une controverse ardente des arguments décisifs.

Peu de questions de pathologie ont autant passionné le monde médical que celle de la pneumonie dite caséeuse, à laquelle il consacra un premier mémoire en 1872 et sa thèse l'année suivante.

Laënnec avait unifié la phtisie. Mais lorsqu'on eut appliqué le microscope à l'étude du tubercule et des lésions pulmonaires des phtisiques, la doctrine unitaire fut battue en brèche. Le tubercule apparaissait comme une petite tumeur conjonctive. Or, le poumon de certains phtisiques était dépourvu de ces nodules tuberculeux et renfermait des masses caséeuses. C'est pourquoi Reinhardt admit la nature purement inflammatoire de certaines pneumonies à tendance ulcéreuse. Et Virchow soutint que la transformation caséeuse pouvait être la conséquence non seulement de la tuberculose, mais encore de processus différents. Il y avait donc, suivant ces auteurs, deux phtisies : l'une produite par la tuberculose, l'autre par la pneumonie caséeuse, et cette doctrine dualiste semblait reposer sur des preuves matérielles, puisqu'elle se réclamait de l'anatomie pathologique. En vain quelques cliniciens, comme Hérard et Cornil, se demandaient-ils si l'absence de tubercules reconnaissables

dans les processus caséeux ne pouvait s'expliquer par leur destruction au moment où se formaient les masses caséeuses : l'existence de ces tubercules n'en demeurait pas moins hypothétique. Et quant à l'argument expérimental de Villemin, qui avait reproduit les tubercules par l'inoculation de la matière caséeuse, l'opinion médicale n'était pas encore mûre pour en sentir la force. Aussi la plupart des médecins, non seulement en Allemagne où la nouvelle doctrine était née, mais en France même, inclinaient-ils vers la dualité de la phtisie.

C'est alors que Grancher reprend l'étude histologique du poumon des phtisiques. Dans des travaux où l'enseignement de Charcot a fortement tracé son empreinte, il reconnaît les analogies qui relient dans leur structure, en apparence si dissemblable, la granulation tuberculeuse et le noyau de pneumonie caséeuse. Il montre qu'on peut retrouver, à l'origine de la pneumonie caséeuse, de vrais tubercules, qui sont d'abord isolés, puis qui, en grossissant, se fusionnent en un bloc caséeux. Le tubercule géant ou pneumonique est donc, en réalité, constitué sur le même type que la granulation tuberculeuse. Les différences entre les deux ordres de lésions ne viennent que du volume des tubercules, de la rapidité avec laquelle ils croissent, se conglomèrent et se caséifiient.

Une série de recherches confirmatives, dues à Thaon, Charcot, H. Martin, Malassez, ne font qu'accentuer ce retour à l'unité. Quelques années plus tard, la découverte du bacille de Koch, en 1882, et les nombreuses expériences d'inoculation qui la suivirent, devaient donner de ces vues une nouvelle et éclatante démonstration.

Après avoir étudié dans ses détails histologiques la structure des divers types de lésions tuberculeuses et décrit avec soin le processus de caséification et la dégénérescence vitreuse qui le précède, Grancher, en 1878, s'attache à montrer que la destinée du tubercule est double, et peut aboutir non seulement à la caséification, mais encore à la sclérose. C'est ce qu'il formule en disant que le tubercule est une néoplasie fibro-caséeuse. Il montre que la sclérose,

processus curateur, est une suite naturelle et fréquente de l'évolution des tubercules. Il s'élève contre l'opinion de Laënnec, pour qui la guérison anatomique du tubercule était exceptionnelle; et contre celle de Virchow, pour qui le tubercule n'était qu'une néoplasie misérable et incapable d'organisation. Au nom de l'anatomie pathologique, il proclame que la tuberculose est, parmi les maladies chroniques, l'une des plus curables, et que la thérapeutique doit s'inspirer de cette notion pour favoriser le processus naturel de guérison, c'est-à-dire la sclérose.

Toutes ces notions sont devenues classiques. Elles étaient fort discutées il y a trente ans, et l'un des plus beaux titres scientifiques de Grancher sera certainement d'avoir su discerner la vérité qui se dissimulait derrière des observations erronées, d'avoir fait la lumière sur une question fort obscure, et d'être parvenu, par la ténacité de ses recherches et la clarté de son enseignement, à imposer ses opinions à d'éminents contradicteurs.

Tout en cultivant — on vient de voir avec quel succès — l'anatomie pathologique, Grancher n'oublie jamais qu'il est médecin, et toujours il s'efforce de faire servir les acquisitions de la science aux progrès de la clinique. Instruit de la fréquence des tubercules guéris, sachant que le développement des tubercules se fait presque toujours avec une grande lenteur, par poussées successives, séparées par de longues périodes de calme, il entreprend la tâche difficile de rendre accessible à l'exploration clinique cette phase initiale, qui correspond à la phtisie occulte de Bayle, où le malade paraît jouir encore de sa pleine santé. Il s'applique patiemment à saisir les nuances délicates qui permettent à l'auscultation de reconnaître la période de germination des tubercules pulmonaires. Il décrit minutieusement les respirations anomales, et jusqu'à la fin de sa vie ne cesse d'en répandre la connaissance dans le public médical. C'est qu'en effet l'intérêt d'un diagnostic précoce est capital en pratique, car c'est alors que les tubercules sont encore petits, discrets, à peine conglomérés, qu'on a quelque chance de réussir à fortifier leur tendance naturelle à la guérison. La présence du

bacille de Koch dans les crachats, signe de certitude sans doute, est bien loin de suffire aux exigences de la pratique, car ce n'est qu'un signe tardif : il indique déjà la fonte des tubercules, et le médecin ne saurait attendre cette certitude, comme le dit Grancher, pour écrire une ordonnance.

Tandis qu'il poursuit ces recherches cliniques, il est amené à faire d'intéressantes observations sur les pleurésies tuberculeuses et les adhérences pleurales. On connaît les formules, devenues classiques sous le nom de schèmes de Grancher, dans lesquelles il a résumé les signes sous-claviculaires dans les cas d'épanchements tuberculeux de la plèvre. A cet ordre d'études se rattachent encore ses travaux anatomo-cliniques sur la pneumonie massive et sur la spléno-pneumonie, couramment désignée depuis sous le nom de maladie de Grancher.

A ce moment de sa carrière, les doctrines pastoriennes, sortant du domaine théorique, ouvraient à la médecine de nouveaux horizons. Grancher n'a garde de méconnaître l'importance du mouvement qui se prépare. Admis dans l'intimité de Pasteur, il assiste avec un intérêt passionné aux expériences qui se poursuivent au laboratoire de la rue d'Ulm sur la vaccination antirabique, et il partage avec Vulpian l'honneur d'avoir triomphé des scrupules de l'illustre savant qui hésitait à faire à l'homme l'application de sa méthode.

Pour défendre et propager parmi les médecins les nouvelles doctrines, il fonde, avec le professeur Lannelongue, le *Bulletin médical*. Avec plusieurs de ses élèves, il entreprend une série de recherches microbiologiques, dont plusieurs ont paru dans ces *Archives*, sur le bacille typhique, la tuberculose zoogléïque, la tuberculose expérimentale du lapin, les bacilles aviaires et humains, la destruction du virus tuberculeux. Il inspire des expériences sur la vaccination antituberculeuse. Dans son service de clinique, il applique à l'hygiène hospitalière les principes de l'antisepsie médicale et réalise, d'une manière aussi simple qu'efficace, l'isolement des maladies contagieuses.

Enfin, la dernière partie de sa carrière n'est pas la moins digne d'admiration. L'un des premiers, il comprend l'im-

portance du rôle qui, désormais, revient au médecin dans la vie sociale. Au Conseil d'hygiène, à l'Académie de médecine à laquelle il appartenait depuis 1892, il s'occupe de l'hospitalisation des phtisiques et de la prophylaxie de la tuberculose. Partout où se discute cette question, l'une des plus passionnantes et des plus difficiles de la médecine sociale, sa voix se fait écouter. Là encore, on le voit déployer la sagacité de son jugement qui lui fait apercevoir d'emblée les solutions les plus pratiques. Résistant au grand courant d'opinion qui entraîne la plupart des esprits à faire du sanatorium populaire le principe essentiel de la lutte antituberculeuse, il montre combien cette solution du problème est à la fois coûteuse et incertaine. Il préconise les moyens plus simples et plus efficaces qui consistent, suivant son expression, à devancer la tuberculose au lieu de la suivre, en améliorant l'hygiène du logement et de la nourriture, en traitant les manifestations initiales de la maladie et en éloignant les enfants vivant en milieu contaminé.

Avec l'aide de nombreux élèves, il organise l'œuvre de l'Assistance préventive de l'enfance, qui dépiste à ses débuts, pour les traiter aussitôt, chez les enfants des écoles, les lésions si communes et le plus souvent curables de la tuberculose ganglio-pulmonaire. Enfin il donne un admirable exemple de cette philanthropie éclairée qui a plus de foi dans l'initiative privée que dans l'intervention de l'État : avec le concours généreux et l'infatigable dévouement de Mme Grancher, il fonde l'Œuvre de préservation de l'enfance contre la tuberculose, qui a pour objet de placer à la campagne les enfants encore sains appartenant à des familles où règne la phtisie. La joie lui fut laissée d'avoir assez vécu pour voir grandir et prospérer cette belle œuvre. En assurant son avenir par ses libéralités testamentaires, il a doublé le prix de sa bonne action.

Ceux qui ont connu Grancher ne pourront oublier l'homme dont l'abord froid, la haute stature, le visage mince, les traits osseux, l'impression d'autorité qui se dégageait de toute sa personne en imposaient à la première rencontre, mais qui avait vite gagné les cœurs par la sédui-

sante distinction de ses manières, la cordialité de ses causeries, la droiture de ses sentiments comme de ses jugements. Ils ne perdront le souvenir ni de ce chercheur avisé qui poursuivait patiemment au laboratoire et à l'hôpital la solution des problèmes les plus ardus de la médecine et qui savait inspirer à ses élèves de fécondes recherches, ni de cet orateur persuasif dont les arguments, ordonnés avec une admirable méthode, s'énonçaient en un style d'une élégante sobriété, soulignés de gestes rares et tranchants. Ses travaux, qui firent époque dans la médecine contemporaine, les bienfaits qu'assurent à l'humanité ses œuvres d'assistance, perpétueront dans l'avenir la mémoire du savant et de l'homme de bien.

CH. ACHARD.

19e Année. Juillet 1907 N° 4

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

RECHERCHES SUR L'IMPRÉGNATION HISTOLOGIQUE DE L'ENDOTHÉLIUM

PAR MM.

Ch. ACHARD et M. AYNAUD

I. — RÔLE DU CHLORURE DE SODIUM DANS L'IMPRÉGNATION PAR L'ARGENT

Pendant longtemps les histologistes ont admis que les cellules endothéliales étaient soudées entre elles par une substance particulière ou *ciment* interposé. Depuis quelques années, une autre conception a prévalu. Suivant Waldeyer, la substance qui remplit les espaces intercellulaires est un prolongement de la substance amorphe du tissu conjonctif qui est, elle-même, une émanation du protoplasma et se trouve en relation étroite avec la lymphe. Kolossow[1] admet l'existence de filaments d'union qui relient comme des ponts les cellules entre elles.

Pour mettre en évidence la disposition des espaces intercellulaires, le procédé classique est celui de l'imprégnation par l'argent. Suivant la majorité des histologistes, le méca-

1. A. Kolossow, Ueber die Struktur des Pleuroperitonal und Gefässepithels (Endothels). *Arch. f. mikroskop. Anat.*, 1893, Bd. 42, p. 318.

nisme de cette imprégnation consiste en une réduction de l'argent dans ces espaces étroits, en vertu des actions électro-capillaires étudiées par Becquerel. Toutefois M. Quinton [1] a proposé une autre interprétation du phénomène : il pense que les substances amorphes d'origine conjonctive, dont fait partie la substance intercellulaire, sont imbibées du liquide constituant le milieu vital et, comme ce liquide renferme du chlorure de sodium, il admet que les sels d'argent utilisés pour l'imprégnation forment dans les espaces intercellulaires un précipité de chlorure d'argent qui noircit à la lumière.

Pour vérifier l'exactitude de cette interprétation, nous avons déchloruré et rechloruré des fragments de séreuses. Il est facile de substituer, au plasma chloruré qui imbibe les tissus, un liquide dépourvu de chlorures : il suffit pour cela de plonger un fragment de péritoine dans des solutions qui n'altèrent pas les cellules, par exemple dans des solutions de sulfate de soude ou de sucres à un taux de concentration voisin de $\Delta = 0°,56$. Si l'immersion a duré quelque temps, de manière à déchlorurer complètement le tissu, l'action des sels d'argent n'y produit plus aucune imprégnation visible. Au contraire, si l'on rechlorure ensuite le fragment déchloruré, en le plongeant dans une solution de sel marin au taux physiologique, les sels d'argent y font apparaître, avec presque autant de netteté que sur une pièce fraîche, le dessin en noir des contours cellulaires (expér. I à IV).

La même démonstration s'applique, d'ailleurs, à d'autres images histologiques obtenues par l'imprégnation d'argent. On sait, comme l'a bien montré Ranvier, que la substance fondamentale du cartilage s'imprègne en noir par l'argent. Or, c'est bien à la présence du chlorure de sodium, suivant la conception de M. Quinton, qu'elle en est redevable, car si ce cartilage est soumis à une immersion prolongée dans des solutions de sulfate de soude ou de sucre, le sel d'argent n'exerce plus d'action sur la substance fondamentale qui reste claire. Mais si le fragment de cartilage déchloruré est

1. R. Quinton, *L'eau de mer milieu organique*. Paris, 1904, p. 100.

ensuite plongé dans une solution de chlorure de sodium, on peut, de nouveau, l'imprégner par l'argent, qui noircit, comme sur une pièce fraîche, sa substance fondamentale, sur laquelle les cellules se détachent alors en clair (V).

Dans les tubes nerveux à myéline, les images bien connues de croix latines, qu'on obtient avec les sels d'argent, au niveau des étranglements annulaires et les stries de Fromann sur les cylindres-axes au voisinage de ces étranglements n'apparaissent aussi que si les fragments renferment un liquide chloruré (VI).

Les faits que nous venons d'exposer donnent la raison de certains insuccès de l'imprégnation par l'argent, en même temps qu'ils fournissent le moyen de les éviter. Schweigger Seidel avait observé que le lavage d'une séreuse avec une solution de sucre à 4 p. 100 empêchait le dépôt d'argent. On sait aussi que le lavage à l'eau distillée, s'il se prolonge un peu trop, nuit à l'imprégnation. Il s'agit dans ce cas d'une simple déchloruration des espaces intercellulaires ; les cellules restent en place à peu près inaltérées, et la rechloruration suffit à rendre de nouveau l'imprégnation possible.

II. — CONDITIONS NÉCESSAIRES POUR L'IMPRÉGNATION

Dans les conditions physiologiques, c'est le chlorure de sodium contenu naturellement dans les tissus qui provoque la réaction propre à imprégner les espaces intercellulaires. Mais dans les conditions artificielles de la technique histologique, on peut, dans le liquide d'imbibition, substituer au chlorure de sodium d'autres sels qui forment aussi avec l'argent un précipité noircissant à la lumière. Il est même possible d'obtenir l'imprégnation en utilisant d'autres réactions que celles des composés d'argent. De plus, alors même que le tissu est suffisamment chloruré, une imprégnation par l'argent peut rencontrer certains obstacles. Plusieurs conditions doivent, en effet, être remplies pour que l'imprégnation se produise.

Tout d'abord il est nécessaire que le réactif puisse imbiber facilement le tissu et pénétrer dans les espaces intercel-

lulaires. C'est pourquoi, sans doute, la présence d'une grande quantité d'albumine gêne l'imprégnation.

On recommande, pour obtenir de bonnes préparations, de laver légèrement les séreuses, afin d'éviter les voiles gênants que produit à leur surface la coagulation de l'albumine par le nitrate d'argent. Mais on peut éviter cet inconvénient en employant un réactif qui ne coagule pas l'albumine, par exemple l'acétate d'argent. Or si on laisse baigner un certain temps un fragment de séreuse dans le sérum d'un animal de même espèce, nullement nocif par conséquent, et si l'on essaie ensuite de l'imprégner par l'acétate d'argent, on ne réussit pas à obtenir de bonnes images des contours endothéliaux. Pourtant le sérum respecte les éléments et contient une quantité de chlorure de sodium plus que suffisante pour la formation du précipité de chlorure d'argent. C'est sans doute la viscosité du sérum qui empêche l'imbibition des espaces intercellulaires par le réactif argentique. Car si l'on débarrasse la pièce de ce sérum par une immersion de quelque durée dans l'eau salée physiologique, elle redevient très propre à l'imprégnation (VIII et X).

De plus, si l'on dilue le sérum au lieu de l'employer pur, il devient possible d'imprégner la pièce sans lavage (VII). De même les sérosités normales ou pathologiques, moins riches en albumine que le sérum, permettent aussi l'imprégnation : c'est ce que nous avons constaté avec le liquide amniotique, la sérosité d'ascite, le liquide céphalo-rachidien (XI).

On conçoit aussi que la coagulation préalable de l'albumine à la surface d'une séreuse, avant l'emploi du réactif argentique, rende toute imprégnation impossible, en empêchant la pénétration de ce réactif dans les espaces intercellulaires. Si, en effet, l'on imbibe la séreuse d'albumine en la plongeant dans du sérum et si l'on trempe ensuite la pièce dans l'eau salée très chaude, on la rend tout à fait impropre à l'imprégnation (IX).

Par contre si, sans immersion préalable dans le sérum, l'on se borne à coaguler par l'eau salée bouillante l'albumine qui peut exister dans le liquide naturel imbibant la pièce

fraîche, l'imprégnation s'obtient très facilement. Il en est de même si, au lieu de faire agir la chaleur, on traite la pièce fraîche pendant quelques instants par le formol à 10 p. 100 qui coagule aussi l'albumine (XVI et XVII).

Il est permis d'en déduire que le liquide intercellulaire est riche en chlorure, mais pauvre en albumine.

On sait que, si le nitrate d'argent est le réactif le plus employé pour l'imprégnation, d'autres composés argentiques conviennent également. On peut utiliser notamment le sulfate, l'acétate, le lactate, le citrate, le picrate, le fluorure, l'albuminate connu sous le nom de protargol. Quant à l'argent colloïdal, qui, du reste, ne donne pas les réactions chimiques des sels d'argent et ne précipite pas par le chlorure de sodium, il ne fournit aucune imprégnation. Quel que soit, en effet, le composé argentique, il est indispensable qu'il forme, dans les parties à imprégner, un précipité. S'il reste dissous dans les espaces intercellulaires, il n'y a pas de réduction ni par conséquent d'image visible. Aussi, après déchloruration d'une séreuse, les sels d'argent dont on imbibe les espaces intercellulaires ne donnent-il lieu à aucun dessin noir.

Non seulement le précipité propre à l'imprégnation peut être obtenu avec plusieurs composés d'argent qui agissent de même sur le chlorure de sodium des tissus, mais on peut aussi l'obtenir en faisant varier, au lieu du réactif argentique, la substance sur laquelle le réactif agit dans les tissus.

Ainsi l'on peut substituer au chlorure de sodium toute une série de sels, et tout d'abord différents chlorures : les chlorures de potassium, calcium, magnésium, baryum, donnent tous naissance, comme le chlorure de sodium, au même précipité de chlorure d'argent qui noircit à la lumière (XVIII).

D'autre part, le chlorure de sodium peut être remplacé par du bromure ou de l'iodure, les sels d'argent qu'ils forment se précipitant et noircissant aussi à la lumière. (XIX).

Par contre, le fluorure de sodium, ne permet pas l'imprégnation, parce que le fluorure d'argent qui prend naissance

reste soluble. Mais ce fluorure d'argent peut être à son tour précipité par l'action d'un chlorure et l'imprégnation redevient alors possible (XX). Le cyanure double de potassium et d'argent, qui ne donne pas de précipité avec le chlorure de sodium, ne donne pas non plus d'imprégnation (XXII).

Enfin, pour la réussite de l'imprégnation, il importe que le précipité formé dans les espaces intercellulaires soit nettement visible, c'est-à-dire qu'il soit suffisamment abondant et suffisamment coloré.

On sait depuis longtemps que le taux des solutions argentiques propres à imprégner les tissus n'est pas indifférent et que les solutions trop faibles ne donnent pas de bons résultats. Mais il importe aussi que le sel donnant lieu à la précipitation de l'argent se trouve lui-même dans les tissus à un taux suffisant, pour que le précipité ne soit pas trop ténu. Nous nous sommes assurés que, dans les conditions où nous opérions, le chlorure de sodium devait être à un taux de concentration supérieur à $\Delta = -0^{\circ},10$.

En second lieu, le précipité, pour être visible, doit être suffisamment coloré. Le chlorure, le bromure, l'iodure d'argent, précipités dans les espaces intercellulaires, les dessinent nettement, parce qu'ils sont noircis par la lumière. Mais si, après avoir déchloruré un endothélium dans une solution phosphatée, on le traite ensuite par un sel d'argent, le précipité de phosphate d'argent qui se forme ne donne pas lieu à une imprégnation appréciable, parce qu'il ne noircit pas à la lumière comme les précédents (XXI).

Ce que nous venons d'exposer sur le mécanisme de l'imprégnation par l'argent, laisse à penser que d'autres réactions chimiques, produisant aussi dans les tissus un précipité coloré, pourraient convenir pour l'imprégnation.

En effet, nous avons pu imprégner l'endothélium des séreuses en précipitant dans les espaces intercellulaires du bleu de Prusse. Il suffit de baigner un fragment de péritoine dans une solution de ferrocyanure de potassium, de manière à faire pénétrer cette substance dans les espaces, puis de tremper la pièce dans une solution de sulfate ferrique. On voit alors se dessiner en bleu les contours cellu-

laires (XXIII, XXIV). On réussit également si l'on fait agir successivement le ferricyanure de potassium et le sulfate ferreux (XXVI).

Nous avons réussi de même l'imprégnation par un précipité d'iodure de palladium. On commence par imbiber la pièce d'iodure de potassium, puis on la plonge dans un bain de chlorure de palladium; le précipité se forme et dessine en noir les espaces intercellulaires (XXVII).

Le précipité noir de tannate de fer, obtenu par l'action successive du tanin à 1 p. 100 et du sulfate ferrique à 0,25 p. 100, convient aussi pour l'imprégnation (XXVIII).

Imitant une technique dont s'est servi Kolossow et qui est fondée sur la précipitation produite dans une solution d'acide osmique par le tannin, nous avons obtenu encore l'imprégnation en noir des espaces intercellulaires en exposant une séreuse aux vapeurs osmiques, puis en la plongeant dans une solution tannique à 1 p. 100 (XXIX).

Dans ces diverses variantes de l'imprégnation, il n'est pas toujours indifférent de commencer par faire agir l'un ou l'autre des deux corps dont la réaction doit donner naissance au précipité. Ainsi, pour l'imprégnation par le bleu de Prusse, si l'on commençait par le bain de sel de fer, on produirait des déformations cellulaires qui rendraient impossible une bonne imprégnation (XXIV, XXVI). En effet, le sulfate ferrique et le sulfate ferreux sont nuisibles aux cellules endothéliales, et si, après les avoir fait agir, on tente l'imprégnation par les sels d'argent, on n'obtient que de très mauvais résultats (XXV).

Quant aux réactions qui réussissent dans les deux sens, elles donnent un meilleur résultat dans un sens déterminé. Signalons à ce propos que l'imprégnation classique par le précipité de chlorure d'argent peut être faite aussi en sens inverse : en déchlorurant la séreuse dans une solution de sulfate de soude, puis en la passant dans l'acétate d'argent, on peut, en la traitant finalement par l'eau salée, obtenir dans les espaces intercellulaires le précipité de chlorure d'argent. Seulement ce précipité est plus fin, moins net et plus lent à se révéler que si l'on opère à la manière classique (XXX).

On pourrait sans doute multiplier le nombre des précipités propres aux imprégnations histologiques. Mais le principal intérêt de ces recherches n'est pas tant de fournir à la technique des procédés nouveaux — dont aucun, d'ailleurs, ne paraît l'emporter en netteté sur l'imprégnation par l'argent — que de montrer avec quelle facilité les espaces intercellulaires se laissent pénétrer par les substances les plus diverses.

III. — RÉSISTANCE DE L'ENDOTHÉLIUM AUX AGENTS PHYSICO-CHIMIQUES

Après avoir examiné, comme nous venons de le faire, les conditions qui facilitent ou gênent l'imprégnation lorsque les tissus n'ont subi aucune altération histologique, il importe maintenant d'étudier ce que donne ce procédé technique lorsque les cellules ont subi des altérations par l'effet direct d'actions physico-chimiques, soit *in vitro*, soit *in vivo*.

On sait combien l'endothélium des séreuses est un élément fragile et altérable. Suivant maintes descriptions, il se laisserait même, avec la plus grande facilité, détacher de la surface des membranes, sous des influences diverses.

Pour apprécier sa résistance à différentes actions physico-chimiques, nous avons utilisé deux procédés histologiques : d'abord l'imprégnation par l'argent, modifiée, s'il y avait lieu, par la chloruration préalable, afin de voir l'état des contours cellulaires ; en second lieu la coloration des noyaux à l'hématéine, afin de vérifier, lorsque l'imprégnation était mauvaise, si les cellules déformées étaient restées en place.

Il n'est pas douteux que l'endothélium se laisse aisément détacher par le *frottement*. Mais la simple *pression* ne suffit pas toujours pour le faire tomber : à la suite du simple contact du doigt l'imprégnation devient impossible, mais les noyaux restent colorables et conservent une disposition régulière : il y a donc seulement confusion des bords cellulaires et la membrane prend l'aspect d'une sorte de syncytium parsemé de noyaux (XXXI).

La *distension* modifie les contours cellulaires (fig. 2) :

les traits d'imprégnation deviennent irréguliers, ils sont interrompus par places et laissent voir en certains points des apparences de vacuoles ou de stomates (XXXII).

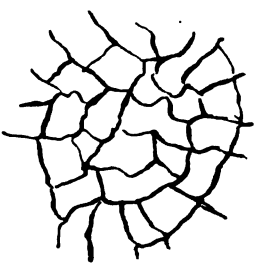


Fig. 1. — Endothélium péritonéal imprégné sans lavage.

La *dessiccation*, au bout d'une heure, rend l'imprégnation impossible (XXXIII).

La *chaleur*, agissant d'une façon lente, donne lieu à des déformations cellulaires et à l'émission de boules sarcodiques ; mais si elle agit d'une façon très rapide, comme le fait l'eau bouillante versée sur la membrane, elle fixe les cellules sans les déformer (XVII).

Les *modifications osmotiques* du milieu peuvent produire sur l'endothélium des altérations de forme. Les solutions hypertoniques élargissent les traits d'imprégnation en rétractant les cellules. Les solutions hypotoniques les amincissent: mais l'imprégnation reste encore possible après l'action de solutions chlorurées très peu concentrées ($\Delta = -0°,14$). Les noyaux résistent très bien et sont colorables même après l'action d'une solution de chlorure de sodium congelant à — 0°,07. Dans la solution salée physiologique, les cellules conservent fort bien leur forme pendant très longtemps : après vingt-cinq heures nous avons encore obtenu d'excellentes imprégnations (XXXIV, XXXV, XXXVI).

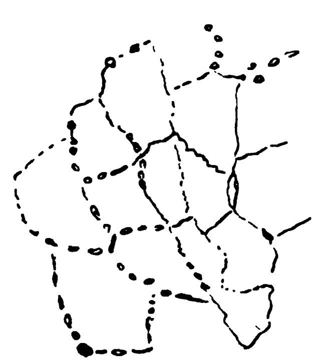


Fig. 2. — Endothélium péritonéal, après distension.

Parmi les *agents chimiques*, il en est qui fixent les cellules et qui sont favorables à l'imprégnation, comme le formol, les vapeurs osmiques (XVIII).

Un grand nombre de sels, à des taux de concentration voisins de celui des humeurs de l'organisme, permettent plus ou moins bien l'imprégnation. Nous citerons seulement

les chlorures de potassium, sodium, lithium, ammonium, magnésium, calcium; les bromure, iodure, fluorure de sodium; les sulfate, séléniate, phosphate, salicylate de soude (XVIII, XIX, XX, XXI, XXXVII).

Il en est de même des sucres (II, IV).

L'urée altère les cellules et donne lieu à de mauvaises imprégnations (XXXVIII).

Le tannin à 1 p. 100 rétracte les cellules et produit des traits d'imprégnation larges et discontinus (XXXIX).

Parmi les alcaloïdes, que nous avons fait agir en solutions à 1 p. 100 ramenées à la concentration $\Delta = -0°,60$ par addition de chlorure de sodium, il en est qui ne gênent guère l'imprégnation, comme l'atropine, le sulfate de strychnine (XL). Mais la nicotine, la cocaïne, la stovaïne, le sulfate de quinine l'empêchent, sans toutefois abolir la coloration des noyaux (XLI).

L'adrénaline n'a guère d'action (XLII).

Les peptones sont très nocives pour l'endothélium et rendent l'imprégnation impossible (XLIII).

L'action des liquides albumineux est intéressante. Comme nous l'avons déjà signalé plus haut, les albumines, sans doute à cause de leur viscosité, gênent et empêchent l'imprégnation. Mais en dehors de cette viscosité qui paraît seule en cause lorsqu'il s'agit d'un sérum de la même espèce animale, les sérums hétérologues peuvent produire d'autres effets nuisibles.

A vrai dire, le sérum humain ne paraît pas altérer l'endothélium de cobaye (X); mais le sérum de poule le modifie au point que, même après lavage à l'eau salée, l'imprégnation n'est plus possible. Réciproquement le sérum de cobaye agissant sur le péritoine de la poule en empêche l'imprégnation, même après lavage (XIV et XV).

L'albumine d'œuf de poule, même diluée dans l'eau salée dans la proportion de 1/6 et après lavage de la pièce à l'eau salée, met également obstacle à l'imprégnation du péritoine du cobaye (XII).

Après l'action du lait de vache, cru ou bouilli, nous

n'avons pu obtenir que de médiocres imprégnations, avec des déformations cellulaires (XIII).

Il était intéressant de rechercher si les actions physico-chimiques, dont nous venons de voir les effets *in vitro*, étaient capables d'en provoquer de semblables chez l'animal vivant.

On pouvait s'attendre à ne pas trouver une similitude complète, l'organisme vivant étant apte à réagir et à maintenir dans ses humeurs et ses tissus un certain degré d'équilibre physico-chimique. Mais on était en droit de penser que certaines causes provoqueraient néanmoins des effets du même genre *in vitro* et *in vivo*. Ne savons-nous pas, en effet, d'après les expériences faites par l'un de nous, avec M. Paisseau[1], que les altérations de l'épithélium rénal, résultant d'un défaut d'isotonie du milieu, s'observent *in vivo* comme *in vitro*?

Nous avons essayé l'action des solutions salines hypertoniques et hypotoniques injectées dans le péritoine. Mais nous n'avons point trouvé de différences dans le mode d'action des unes et des autres. Toutes modifient les traits d'imprégnation, qui sont élargis, granuleux, en double contour. Ce résultat s'explique sans doute par la distension du péritoine ; quant aux effets de la concentration, ils ne se produisent pas, parce que l'animal vivant rétablit avec une grande promptitude, dans le liquide péritonéal, une concentration voisine de la normale.

L'introduction d'une solution hypertonique en grande quantité dans les veines a produit quelques altérations des contours cellulaires de l'endothélium péritonéal : les traits d'imprégnation étaient irréguliers, discontinus et élargis, aspect qui rappelait celui qu'on obtenait *in vitro* dans un liquide hypertonique (XLVII).

L'urée, qui altère l'endothélium *in vitro*, produit aussi des déformations lorsqu'elle est injectée dans le péritoine de l'animal vivant, soit en solution très hypertonique

1. Ch. Achard et G. Paisseau. Tonolyse cellulaire par injections massives de solutions diversement concentrées. *Arch. de méd. expériment.*, juill. 1905. p. 423.

(— 0°,95) soit même en solution presque isotonique 0°,65) (fig. 3) : les traits d'imprégnaton deviennent sinueux, irréguliers, ils s'élargissent et donnent lieu à des apparences de stomates (XLVIII et XLIX).

L'adrénaline, qui n'exerce guère d'action modificatrice *in vitro*, ne paraît pas en avoir non plus *in vivo* (L). L'influence nocive des peptones, par contre, se montre aussi bien chez l'animal vivant que sur le tissu séparé du corps (LII).



Fig. 3. — Endothélium péritonéal après injection d'urée *in vivo*.

En fait de liquides albumineux le blanc d'œuf, le sérum de poule injectés dans le péritoine du cobay vivant, mettent obstacle à l'imprégnation, comme ils font *in vitro* (LIII).

Dans ces expériences *in vivo*, l'on n'a pas à se préoccuper, avant de procéder à l'imprégnation, de chlorurer la pièce, car cette chloruration se produit toujours, en proportion suffisante, au sein de l'organisme vivant, alors même que le liquide injecté est totalement dépourvu de chlorure.

Quant aux sels d'argent directement portés au contact des tissus vivants, ils y produisent une imprégnation [1]. Mais en même temps, ils provoquent presque immédiatement une réaction vive et donnent lieu à des altérations cellulaires ainsi qu'à un afflux de leucocytes et de globules rouges. Aussi les imprégnations obtenues de cette manière sont-elles très imparfaites (LIV).

On sait, du reste, que le péritoine enflammé ne donne que de mauvaises imprégnations (LV).

Mais il s'agit là d'effets secondaires, tout à fait distincts des effets immédiats que nous avons ici en vue.

1. L'argent colloïdal, par contre, qui ne donne pas d'imprégnation *in vitro*, n'en produit pas non plus lorsqu'on l'injecte chez l'animal vivant. On observe seulement, après cette injection, de petits dépôts noirs, exclusivement limités à l'épiploon, indiquant une décomposition de l'argent colloïdal en ce point. Le reste de la séreuse offre un aspect tout à fait normal et l'imprégnation par un sel d'argent montre que les cellules n'ont subi aucune déformation.

En résumé, l'imprégnation de l'endothélium par l'argent est due à la formation d'un précipité de chlorure d'argent qui noircit à la lumière. En cas de déchloruration accidentelle de la pièce soumise à l'examen histologique, il suffit de la baigner dans l'eau salée pour la rendre propre à l'imprégnation.

D'autres précipités colorés peuvent servir à imprégner l'endothélium. Les conditions nécessaires sont : l'imbibition facile des espaces intercellulaires par un réactif qui n'altère pas la forme des cellules, et la précipitation de ce réactif dans ces espaces, sous forme de précipité suffisamment dense et coloré.

La présence d'albumine gêne l'imprégnation, alors même que l'on emploie des sels d'argent qui ne la coagulent pas. Cette gêne est due surtout à la viscosité, mais dans certains cas aussi à une action nocive des liquides albumineux sur les cellules. Ce fait laisse à penser que le liquide intercellulaire, riche en chlorure de sodium, est pauvre en albumine.

La facilité avec laquelle les espaces intercellulaires se laissent déchlorurer et rechlorurer et pénétrer par les liquides les plus divers montre bien l'activité des échanges osmotiques qui se font dans le domaine de la circulation interstitielle, annexe et prolongement physiologique de la circulation canalisée.

La rechloruration des espaces intercellulaires permet d'étudier par la méthode de l'imprégnation les déformations des cellules produites *in vitro* par diverses solutions dépourvues de chlorure de sodium.

Un grand nombre d'agents physico-chimiques (mécaniques, thermiques, osmotiques, toxiques) produisent ces déformations. Mais en général les cellules restent en place et conservent leurs noyaux régulièrement disposés, alors même que leur imprégnation est devenue impossible.

Chez l'animal vivant, certains de ces agents peuvent aussi produire des déformations semblables.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES

I. — Des fragments de péritoine de cobaye sont plongés dans des solutions de sulfate de soude à diverses concentrations ($\Delta = -0°04$, 0°40, 0°56, 0°77). Puis on fait agir l'acétate d'argent. Aucune imprégnation.

D'autres fragments plongés d'abord dans une solution de sulfate de soude et ensuite dans la solution physiologique d'eau salée, et traités par l'acétate d'argent, fournissent des imprégnations, sauf ceux qui avaient été plongés dans la solution de sulfate la plus faible ($\Delta = -0°04$).

II. — Des fragments de mésentère de lapin sont placés dans une solution de lactose $\Delta = -0°71$, et traités par le citrate d'argent à 1/300. Pas d'imprégnation.

Des fragments placés dans cette solution de lactose, puis dans une solution de chlorure de sodium $\Delta = -0°73$ pendant 15 minutes donnent une imprégnation très forte.

III. — Des fragments de péritoine de cobaye sont placés 30 minutes dans deux solutions de lactose, l'une pure, l'autre mélangée de Na Cl, puis traités par le nitrate d'argent à 1/300 :

A. Solution $\Delta = -0°59$, lactose 18/1000. Pas d'imprégnation.

B. Solution $\Delta = -0°60$ $\begin{cases} \text{lactose } 9/1000. \text{ Imprégnation médiocre.} \\ \text{Na Cl } 1,9 \end{cases}$

IV. — Des fragments de péritoine de cobaye sont placés 30 minutes dans une solution de glycose ($\Delta = -0°50$), puis traités par l'acétate d'argent. Pas d'imprégnation.

D'autres fragments placés dans la solution de glycose, puis lavés à l'eau salée physiologique avant d'être traités par l'acétate d'argent, donnent une imprégnation régulière.

V. — Des fragments de cartilage costal d'un cobaye sont placés pendant 20 minutes dans des solutions de sulfate de soude et de lactose de concentration $\Delta = -0°55$, puis nitratés. Ils restent incolores.

D'autres fragments, traités de même, mais plongés ensuite dans une solution salée physiologique avant la nitratation, montrent la substance fondamentale un peu noircie, au milieu de laquelle les cellules se détachent en chair.

VI. — Des fragments dissociés de nerf sciatique d'un cobaye sont placés pendant 20 minutes dans des solutions de sulfate de soude et de lactose de concentration $\Delta = -0°55$, puis nitratés. On n'y voit aucun dessin noir.

D'autres fragments, avant d'être nitratés, sont plongés dans une solution salée physiologique. Ils montrent, au niveau des étranglements annulaires, des croix latines très nettes. Le cylindre-axe, au voisinage des étranglements, présente des stries très visibles, mais cependant un peu moins nettes que sur les pièces fraîches prises comme point de comparaison.

VII. — Des fragments de péritoine de cobaye sont traités soit par le sérum humain pur, soit par ce sérum dilué, soit par l'eau salée pure ($\Delta = - 0^{o}55$), puis soumis immédiatement, sans lavage, à l'action de l'acétate d'argent.

A. Sérum pur........	pas d'imprégnation.		
B. Sérum et eau salée	10/100	imprégnation	très médiocre.
	5/100	—	—
	2/100	—	assez bonne.
C. Eau salée..............		—	très bonne.

VIII. — Des fragments de péritoine de cobaye sont placés 30 minutes dans du sérum de cobaye.

Les uns sont traités directement sans lavage par l'acétate d'argent. Pas d'imprégnation.

Les autres sont lavés 15 minutes dans l'eau salée ($\Delta = - 0^{o}56$) puis traités par l'acétate d'argent. Bonne imprégnation.

IX. — Des fragments de péritoine de cobaye sont placés 30 minutes dans du sérum de cobaye, puis lavés dans l'eau salée ($\Delta = - 0^{o}56$) à la température de 8° C. et ensuite soumis à l'action de l'acétate d'argent. Pas d'imprégnation.

X. — Des fragments de péritoine de cobaye sont placés 30 minutes dans le sérum humain et lavés 15 minutes dans l'eau salée ($\Delta = - 0^{o}56$); traités par l'acétate d'argent, ils donnent une bonne imprégnation.

D'autres fragments, placés 45 minutes dans le sérum humain et lavés 10 minutes dans la solution salée, donnent une assez bonne imprégnation.

XI. — Des fragments de péritoine de cobaye sont placés 30 minutes dans du liquide ascitique humain, dans du liquide amniotique de cobaye, dans du liquide céphalo-rachidien humain, puis lavés à l'eau salée. Traités par l'acétate d'argent, ils donnent des imprégnations.

Des fragments traités par le liquide ascitique et le liquide céphalo-rachidien humain, mais non lavés, ne donnent pas d'imprégnation nette.

Des fragments, traités par le liquide amniotique de cobaye et non lavés, donnent de bonnes imprégnations.

XII. — Des fragments de péritoine sont placés pendant 30 minutes dans un liquide formé de 30 vol. de solution de chlorure de sodium ($\Delta = -0°56$) et 5 vol. de blanc d'œuf, puis lavés pendant 30 minutes dans la solution salée pure ($\Delta = -0°56$). Traités par l'acétate d'argent, ils ne donnent pas d'imprégnation.

XIII. — Des fragments de péritoine de cobaye sont placés 30 minutes dans du lait pur ($\Delta = -0°56$) cru ou bouilli. Traités, après lavage à l'eau salée, par l'acétate d'argent, ils donnent une imprégnation médiocre, avec des déformations cellulaires.

XIV. — Des fragments de péritoine de poule sont placés 25 minutes dans du sérum de poule pur ou dilué à 1/8, 1/18, 1/30, et lavés 10 minutes dans l'eau salée ($\Delta = -0°56$). Traités par l'acétate d'argent, ils ne donnent pas d'imprégnation.

XV. — Des fragments de péritoine de cobaye sont placés 25 minutes dans du sérum de poule pur ou dilué à 1/8, 1/30, et lavés 10 minutes dans l'eau salée ($\Delta = -0°56$). Traités par l'acétate d'argent, ils ne donnent pas d'imprégnation, ou ne donnent que quelques images irrégulières en un petit nombre de points.

XVI. — Des fragments de péritoine, traités rapidement par l'eau chaude à + 95° C. puis nitratés, donnent des imprégnations assez bonnes, avec peu de déformations cellulaires.

Des fragments, traités par l'eau moins chaude et nitratés ensuite, donnent de mauvaises imprégnations : les cellules sont déformées et émettent des boules sarcodiques,

XVII. — Des fragments de péritoine fixés rapidement par le formol à 1/10 (2 minutes) et ensuite nitratés, donnent de bonnes imprégnations.

Des fragments, soumis à l'action des vapeurs d'acide osmique dans la chambre humide et nitratés ensuite, donnent de très belles imprégnations.

XVIII. — Des fragments de péritoine de cobaye sont placés 30 minutes dans des solutions de divers chlorures, puis traités par l'acétate d'argent :

Li Cl	$\Delta = -0°55$	Imprégnation	assez bonne.
K Cl	0°60	—	—
Mg Cl^2	0°37	—	—
Ca Cl^2	0°37	—	bonne.
AzH^4 Cl	0°38	—	très inégale.

XIX. — Des fragments de péritoine de cobaye sont placés pendant

30 minutes dans des solutions diversement concentrées de bromure et iodure de potassium, puis traités par le nitrate d'argent à 1/300 :

KBr	$\Delta = -$ 1°18	Imprégnation	irrégulière, traits épais.
	0°61	—	bonne.
	0°38	—	—
	0°14	—	irrégulière, traits pâles.
KI	$\Delta = -$ 1°74	Imprégnation	irrégulière.
	0°94	—	assez bonne, traits épais.
	0°34	—	bonne.
	0°06	—	nulle.

XX. — Des fragments de péritoine de cobaye sont placés dans une solution de fluorure de sodium ($\Delta = -$ 0°66) pendant 20 minutes, puis traités par le nitrate d'argent à 1/300. Aucune imprégnation.

D'autres fragments plongés de même dans le fluorure de sodium, baignés ensuite dans l'eau salée physiologique ($\Delta = -$ 0°55) fournissent une imprégnation assez régulière.

XXI. — Des fragments de péritoine de cobaye sont placés dans une solution de biphosphate de soude ($\Delta = -$ 0°52) pendant 30 minutes, puis traités par l'acétate d'argent. Aucune imprégnation.

D'autres fragments, traités par l'eau salée après l'action de biphosphate, donnent une imprégnation régulière.

XXII. — Des fragments de péritoine sont placés dans une solution de cyanure double d'argent et de potassium à 2/100. Pas d'imprégnation.

XXIII. — Des fragments de péritoine de cobaye sont plongés 20 minutes dans un mélange à parties égales de solution de chlorure de sodium ($\Delta = -$ 0°56) et de ferrocyanure de potassium à 1/100, puis traités par le sulfate ferrique à 0,50/100. Les contours cellulaires sont dessinés en bleu vert.

XXIV. — Des fragments de péritoine de cobaye sont plongés 20 minutes dans une solution de ferrocyanure de potassium ($\Delta = -$0°50), puis dans la solution de sulfate ferrique à 0,50/100, Ils donnent une imprégnation en bleu.

D'autres fragments, traités en sens inverse par le sulfate ferrique, puis par le ferrocyanure, ne donnent pas d'imprégnation.

XXV. — Des fragments de péritoine, traités par des solutions, à titres différents, de sulfate ferrique, ramenées à l'isotonie par le chlorure de sodium, puis soumis à la nitratation, ne donnent pas d'imprégnation.

XXVI. — Des fragments de péritoine, plongés dans une solution de ferricyanure de potassium ($\Delta = -0°54$), puis traités par le sulfate ferreux à 1/100, donnent une imprégnation en bleu.

D'autres fragments, traités en sens inverse par une solution de sulfate ferreux à 1/100 ramenée à l'isotonie par addition de Na Cl, puis traités par le ferricyanure, ne donnent pas d'imprégnation.

XXVII. — Des fragments de péritoine de cobaye sont plongés 20 minutes dans une solution d'iodure de potassium $\Delta = -0°56$, puis 2 ou 3 minutes dans une solution de chlorure de palladium à 1/300. On obtient une imprégnation en noir fort semblable à celle de l'argent.

XXVIII. — Des fragments de péritoine de cobaye, traités successivement par le tannin à 1/100, puis le sulfate ferrique à 0,50/100, ou par le sulfate ferrique, puis le tannin, donnent des imprégnations en noir.

L'imprégnation réussit mieux en commençant par le tannin.

XXIX. — Des fragments de péritoine sont exposés aux vapeurs d'acide osmique dans la chambre humide, puis traités par le tannin à 1/100. On obtient une bonne imprégnation.

Des fragments de péritoine, traités d'abord par le tannin à 1/100, puis l'acide osmique à 1/100, donnent des imprégnations moins bonnes, à cause des précipités de surface et des colorations en masse de certaines cellules.

XXX. — Des fragments de péritoine déchlorurés dans une solution de sulfate de soude ($\Delta = -0°54$), puis traités par l'acétate d'argent à 1/300 ramené à l'isotonie par addition de sulfate de soude, et enfin traités par le chlorure de sodium ($\Delta = -0°56$), donnent une imprégnation fine et lente à apparaître.

XXXI. — Un fragment de péritoine de cobaye qui a subi le simple contact du doigt, puis qui a été nitraté, ne donne pas d'imprégnation. Un fragment qui a subi le même contact et qui ensuite a été traité par l'hématéine, montre des noyaux endothéliaux bien colorés et situés d'une façon régulière.

XXXII. — Un fragment de péritoine de lapin recueilli avec précaution sur une lame de verre et tendu fortement ensuite sur une plaque de liège avec des épingles, est arrosé avec une solution d'acétate d'argent et lavé à l'eau distillée. Sur les points éloignés des travées vasculaires, et où la distension s'est fait surtout sentir, les traits d'imprégnation sont irréguliers, granuleux, interrompus, avec des vacuoles et des taches noires semblables aux figures de « stomates » sans qu'on distingue à leur niveau aucun leucocyte. Enfin les cellules sont plus larges que sur un fragment pris comme témoin et fixé sans distension.

XXXIII. — Un fragment de péritoine de cobaye est étalé, épinglé et abandonné à la dessiccation à l'air libre pendant une heure. Nitraté, il ne donne pas d'imprégnation.

Des fragments desséchés de même, puis lavés à la solution d'eau salée physiologique avant d'être nitratés, ne donnent pas non plus d'imprégnation.

XXXIV. — Des fragments de péritoine séjournent trente minute dans des solutions diversement concentrées de chlorure de sodiu puis traités par le nitrate d'argent à 1/300 :

Solution Δ = — 0° 07	Imprégnation nulle.			
0° 10	—	—		
0° 14	—	mauvaise, traits discontinus.		
0° 27	—	—		—
0° 34	—	—		—
0° 57	—	bonne, traits gros.		
1° 14	—	avec très gros traits rubanés.		
2° 52	—	médiocre.		

La coloration à l'hématéine montre que les noyaux sont conservés et régulièrement disposés sur tous ces fragments.

XXXV. — Des fragments de péritoine sont placés cinq minutes dans l'eau distillée, puis dans l'eau salée physiologique et traités ensuite par le nitrate d'argent à 1/300. L'imprégnation est mauvaise et inégale.

XXXVI. — Un cobaye est sacrifié et des fragments de son péritoine sont placés dans une solution de chlorure de sodium (Δ = — 0° 55), puis retirés au bout de 4, 6, 8, 23, 25 heures, et nitratés. Ils donnent tous d'excellentes imprégnations.

XXXVII. — Des fragments de péritoine de cobaye sont plongés vingt à vingt-cinq minutes dans des solutions de fluorure, séléniate, sulfate, salicylate de sodium voisines de la concentration Δ = — 0° 60, puis rechlorurés par un séjour de quinze à vingt minutes dans la solution salée physiologique. Nitratés ensuite, ils donnent des imprégnations régulières.

XXXVIII. — Des fragments de péritoine de cobaye sont placés trente minutes dans des solutions d'urée à diverses concentrations (Δ = — 1° 28, 0° 50, 0° 20). Traités par le nitrate d'argent, ils ne donnent pas d'imprégnation.

Des fragments placés dans les mêmes solutions, mais passés trente minutes dans l'eau salée physiologique avant d'être nitratés, donnent des imprégnations, mais mauvaises.

XXXIX. — Des fragments de péritoine sont placés dans une solution

de tannin à 1/100 ramenée à la concentration $\Delta = -0^\circ 56$ par addition de NaCl, puis nitratés après dix à trente minutes :

Séjour de 10 minutes dans le tannin : traits élargis et discontinus.

Séjour de 30 minutes dans le tannin : traits encore plus élargis, et quelques cellulès noircies en masses.

La solution de tannin à 2/100 exerce une action nocive encore plus considérable.

XL. — Des fragments de péritoine sont placés vingt ou vingt-cinq minutes dans des solutions de sulfate d'atropine et de sulfate de strychnine à 1/00, ramenés à $\Delta = -0^\circ 50$ par addition de NaCl. Nitratés, il donnent des imprégnations régulières.

XLI. — Des fragments de péritoine sont placés vingt ou vingt-cinq minutes dans des solutions de cocaïne, de stovaïne, de chlorhydrate de quinine à 1/00, de nicotine à dose encore plus faible, ramenés à la concentration $\Delta = -0^\circ 52$ par addition de NaCl. Nitratés ils ne donnent pas d'imprégnation. Colorés à l'hématéine, ils montrent des noyaux dont la disposition est régulière,

XLII. — Des fragments de péritoine sont placés quinze minutes dans diverses solutions d'adrénaline mélangées d'eau salée, puis nitratés.

Solution	1 vol. d'adrénaline 1/1000 14 — NaCl $\Delta = -0^\circ 56$.	Imprégnation irrégulière, traits moyens.
Solution	1 vol. adrénaline 1/1000 14 — NaCl $\Delta = -0^\circ 28$.	Imprégnation irrégulière, traits fins.
Solution	1 vol. adrénaline 1/1000 14 — NaCl $\Delta = -1^\circ 08$.	Imprégnation irrégulière, traits gros.
Solution	1 vol. adrénaline 1/1000 10 — NaCl,	Imprégnation bonne.

XLIII. — Des fragments de péritoine sont placés dans une solution de peptone Defresne à 1/100 dans l'eau salée ($\Delta = -0^\circ 56$), pendant vingt-cinq minutes, puis nitratés. L'endothélium est méconnaissable.

XLIV. — Un cobaye reçoit en injection dans le péritoine 20 cc. d'une solution de sulfate de soude ($\Delta = -0^\circ 05$). Il est tué au bout d'un quart d'heure. Le péritoine soumis à l'imprégnation présente des traits larges et irréguliers.

XLV. — Un lapin reçoit en injection dans le péritoine 50 cc. d'une

solution de lactose à 18/100 et de sulfate de soude à 57/100. Tué au bout de deux heures et demie. Le péritoine soumis à l'imprégnation montre des traits élargis.

XLVI. — Un cobaye reçoit en injection dans le péritoine 10 cc. d'une solution ($\Delta = -0^{\circ} 72$) de sulfate de soude à 10/100 et de lactose à 30/000. Tué au bout d'une heure. Le péritoine donne une imprégnation régulière avec des traits dentelés, irréguliers et des apparences de stomates.

XLVII. — Un lapin reçoit en injection dans les veines 275 cc. d'une solution de sulfate de soude ($\Delta = -0^{\circ} 72$). Il est sacrifié au bout d'un quart d'heure. Le péritoine renferme un peu de liquide. Imprégné, il montre des traits irréguliers, discontinus et élargis.

XLVIII. — Un cobaye reçoit en injection dans le péritoine 10 cc. d'une solution d'urée ($\Delta = -0^{\circ} 65$). Il est sacrifié au bout de 40 minutes. Le péritoine, imprégné, montre des traits irréguliers, avec des points nodaux très larges et des apparences de stomates.

XLIX. — Un lapin reçoit en injection dans le péritoine 20 cc. de solution d'urée ($\Delta = -0^{\circ}95$). Il est sacrifié au bout de 1 heure. Le liquide recueilli donne $\Delta = -0^{\circ} 65$. Le péritoine, imprégné, montre des traits sinueux; quelques-uns sont élargis, à double contour.

L. — Un cobaye reçoit dans le péritoine 20 cc. d'une solution de NaCl à 5/100 additionnée de 1/2 milligramme d'adrénaline. Il est sacrifié au bout de quarante-cinq minutes. Nitraté, il donne une imprégnation avec des traits élargis, déformés, comme avec la même solution salée sans adrénaline.

LI. — Un cobaye reçoit en injection dans le péritoine 10 cc. de solution de lactose à 12/100 ($\Delta = -0^{\circ} 71$), et est sacrifié au bout d'une heure. Le liquide péritonéal (16 cc.) renferme 3, 4/100 de lactose et congèle à $-0^{\circ} 60$. Des fragments de péritoine traités immédiatement par le nitrate d'argent donnent une imprégnation.

Des fragments placés dans une solution de lactose ($\Delta = -0^{\circ} 59$) ne donnent pas d'imprégnation.

Des fragments placés dans la solution de lactose, puis dix minutes dans une solution de NaCl ($\Delta = -0^{\circ} 73$) donnent des imprégnations.

LII. — Un cobaye reçoit en injection dans le péritoine une solution à 1/100 de peptone Defresne dans l'eau salée ($\Delta = -0^{\circ} 56$). Sacrifié au bout d'une heure. Le péritoine ne donne pas d'imprégnation.

LIII. — Un cobaye reçoit en injection dans le péritoine un mélange de sérum de poule (8 vol.) et solution de NaCl (Δ = — 0° 56) (12 vol.). Tué au bout de cinquante minutes; son péritoine traité par l'acétate d'argent ne donne pas d'imprégnation.

LIV. — Un cobaye reçoit en injection dans le péritoine 15 cc. de solution d'acétate d'argent à 1/300. Il est sacrifié au bout de cinq minutes. Le péritoine renferme un liquide laiteux présentant beaucoup de globules rouges et de leucocytes. Des fragments soumis à l'examen microscopique montrent quelques traits d'imprégnation le long des vaisseaux.

LV. — Un cobaye reçoit en injection dans le péritoine 2 cc. de culture en bouillon du bacille d'Eberth. Au bout de six heures, on lui injecte dans le péritoine, 20 cc. d'un mélange de solutions de sulfate de soude à 12/100 et de lactose à 30/100 (Δ = — 0° 59) et on le sacrifie une heure plus tard. Le péritoine renferme 30 cc. de liquide Δ = — 0° 64.

Des fragments de péritoine traités par l'acétate d'argent à 1/500 donnent des imprégnations assez irrégulières, avec des traits très larges et des angles très marqués.

II

DES FORMES TYPHOIDES DE CERTAINES SEPTICÉMIES DIPLOCOCCIQUES

PAR MM.

W. ŒTTINGER et **N. FIESSINGER**

Médecin de l'hôpital Broussais — Interne des hôpitaux.

L'évolution et la symptomatologie typhique constituent un syndrome commun à la plupart des septicémies. Pendant longtemps, ce syndrome fut considéré comme la manifestation de l'infection éberthienne ; depuis l'introduction dans la pathologie des différentes espèces de paratyphiques, le cadre de l'élément causal du syndrome se trouve élargi. D'autres éléments pathogènes peuvent être aussi incriminés dans l'étiologie des accidents typhiques, et, parmi ceux-ci, il convient de réserver une part à la famille des diplocoques.

Sans nous arrêter aux septicémies pneumococciques[1] si fréquentes au cours de certaines manifestations pulmonaires, nous nous bornerons à signaler les infections générales à l'origine desquelles on retrouve un des éléments de la série des diplocoques réniformes : depuis le gonocoque et le méningocoque jusqu'au microcoque catarrhal. Différent de ces diplocoques, l'entérocoque de Thiercelin mérite cependant d'être rangé dans leur famille (Jouhaud) ; il constitue l'élément de transition rapprochant ces diplocoques réni-

1. Lando Landi de Pise a rapporté récemment plusieurs observations de diplococcémie à type typhoïde, mais il s'agit dans ces cas de pneumococcie à diplocoque Talamon-Frænkel.

formes d'une part, du pneumocoque et du streptocoque de l'autre. Nous verrons d'ailleurs qu'il est possible de retrouver des diplocoques ayant à la fois la vitalité de l'entérocoque et la virulence sur l'animal des diplocoques réniformes.

Le diplocoque, à lui seul, suffit à déterminer une septicémie dont l'allure clinique est celle d'une fièvre typhoïde, comme aussi il peut s'associer à une autre infection générale ou locale, n'intervenant alors qu'à titre d'élément associé.

Septicémies pures. — Au premier rang de celles-ci, les entérococcies prennent place. Sans reprendre toute leur histoire, nous nous bornerons à ne signaler que les infections générales dont l'évolution simula le syndrome typhique. Une observation en est rapportée en 1901, par Hulot et Rosenthal[1], : il s'agissait d'une femme de 58 ans, couturière ; après un début insidieux, des troubles gastro-intestinaux (anorexie, vomissements) font leur apparition, un subictère léger se développe. Pendant trois jours, la température se maintient aux environs de 39°, puis descend rapidement et la mort avec asphyxie ne tarde pas à survenir. A l'autopsie, l'entérocoque est retrouvé dans le sang du cœur.

Trastour[2], de la comparaison de ses observations personnelles et de celles de Dehérain, conclut à la fréquence des troubles gastro-intestinaux avec grosses rates, au cours des septicémies entérococciques. La température pourrait néanmoins servir d'élément d'apprécion dans le diagnostic différentiel avec une fièvre typhoïde; celle-ci est peu élevée en moyeune, mais elle présente des élévations considérables pour redescendre ensuite, même dans certains cas au-dessous de la normale. Ajoutons enfin que beaucoup de ces entérococcies s'accompagnent d'éruptions cutanées scarlatiniformes (Trastour), de purpura (Griffon), d'érythème noueux (Loiseleur). Ces caractères qui, au premier abord, ne permettent guère de confondre une entérococcie avec une fièvre typhoïde, n'ont d'ailleurs rien de constant. C'est ainsi que dans la thèse de Jean Loiseleur[3], nous voyons rapportées

1. Hulot et Rosenthal. *Presse médicale*, 6 nov. 1901. n° 89.
2. Trastour. *Thèse* de Paris, 1904.
3. Loiseleur. *Thèse* de Paris, 1906.

deux observations d'entérococcie simulant entièrement, par le tracé thermique comme par la symptomatologie, une fièvre typhoïde bénigne. Le diagnostic de l'entérococcie fut affirmé grâce à la culture du sang. Un point signalerait cependant ces entérococcies : après la défervescence se produisent sans cause appréciable, des oscillations thermiques souvent d'une durée très longue.

Moins fréquentes, et aussi moins anciennement connues, les septicémies à forme typhoïde dues au microcoque catarrhal se résument actuellement à l'unique cas de Petruchsky[1] : il s'agissait d'un cas diagnostiqué fièvre typhoïde avec pneumonie et à l'autopsie duquel on retrouva le micrococcus catarrhalis dans tous les organes. C'est qu'en effet, le microcoque catarrhal ne se rencontre habituellement qu'au cours d'une bronchite ou d'une pneumonie ; on sait qu'il constitue fréquemment l'agent infectieux de la grippe saisonnière (Bezançon et I. de Jong). Aussi, est-il bien exceptionnel de le voir à l'origine de graves accidents septicémiques.

On ne peut en dire autant d'une espèce rapprochée : le méningocoque. Les septicémies méningococciques paraissent de plus en plus fréquentes depuis qu'on les recherche à l'aide de la culture de sang sur bouillon sérum. Le bouillon simple constitue en effet un milieu de culture insuffisant au développement du méningocoque. Parmi ces septicémies, nous ne mettrons en relief que celles qui ont présenté d'emblée les allures typhiques et celles qui n'ont pas succédé à une méningite cérébro-spinale, la septicémie n'étant alors qu'une complication au cours de l'infection méningée. Dans le cas de Salomon, la septicémie débute par des signes d'infection générale avec splénomégalie ; des arthropathies multiples marquent cette étape, la culture du sang est positive et ce n'est que plus tard qu'apparaissent les signes d'une méningite. Martini et Rohde[2] rapportent une observation à peu près similaire : phase de septicémie avec céphalée, haute température ; mais au lieu de présenter des arthropa-

1. PETRUCHSKY. *Zeitschr. f. Hyg.*, 1901, Vol. XXX, p. 151.
2. MARTINI et ROHDE. *Berl. klin. Woch.*, 1905, n° 32.

thies, comme dans le cas de Salomon, leur malade présente une éruption purpurique, et enfin, après quatre jours, entre dans une phase de méningite. Dans une observation de Lenhartz, durant la période septicémique, le méningocoque est retrouvé dans le pus d'une arthrite de la main; ce n'est que plus tard que s'établit le tableau méningitique. Plus récemment, Marcovich[1] rapporte l'observation d'un marin de 42 ans. Le début de ses accidents fut marqué par de la céphalée, de la torpeur et une éruption qui fit songer à une rougeole hémorragique. Un violent délire apparut bientôt. Le méningocoque fut cultivé dans le sang et l'autopsie fit découvrir la cause des accidents sous la forme d'une méningite suppurée. Il ne faudrait pas croire néanmoins que la septicémie méningococcique conduit fatalement à la méningite cérébro-spinale. Follet et Sacquepée[2] admettent très bien la possibilité de septicémies méningococciques pures sans méningite. L'observation de Warfield et Walker, quoique n'ayant pas été vérifiée par une autopsie, montre la possibilité d'une endocardite à méningocoque avec septicémie sans signes de méningite. Schottmuller[3] rencontre également ce méningocoque pendant la vie dans le sang d'un malade atteint d'endocardite infectieuse, mais qui ne présentait pas de signes de méningite.

Ces observations démontrent donc nettement la possibilité d'une infection générale à méningocoque sans méningite. Au même titre que les infections générales, cette septicémie, en donnant lieu à des métastases, peut compliquer son évolution. Depuis la rhinite et l'otite moyenne à méningocoque jusqu'à la néphrite et l'endocardite, toutes les complications des septicémies peuvent se voir au cours des méningococcies, comme il résulte de la lecture de l'article de Weichselbaum et Ghon[4]. Cette septico-pyohémie souvent grave est intéressante à opposer à la vitalité si courte et si délicate, à la virulence généralement négative pour

1. MARCOVICH. *Wiener klin. Woch.*, 1906, n° 44, 1er novembre.
2. FOLLET et SACQUEPÉE. *Presse médicale*, n° 6, 20 janvier 1906.
3. SCHOTTMULLER. *Münch. mediz. Woch.*, 1905, n° 34 à 36.
4. WEICHSELBAUM et GHON. *Wiener klinische Wochenschrift*. 15 juin 1905, n° 24.

l'animal que présente le méningocoque de Weichselbaum.

Étroitement relié au méningocoque, non seulement par sa morphologie, mais aussi par son innocuité pour l'animal, le gonocoque peut aussi déterminer des septicémies à forme typhoïde en dehors de toute affection génitale. Il est vrai d'ajouter que ces septicémies se montrent exceptionnellement. C'est à peine si Lemierre et Faure Beaulieu [1] en signalent une observation due à Krause. Elle concerne une femme qui fut prise brusquement de fièvre intense avec tuméfaction de la rate. Puis survinrent des douleurs dans le genou droit, mais sans signes objectifs, sans épanchement articulaire ; au bout de quelques jours se montrèrent des symptômes de pyosalpinx bilatéral avec pelvipéritonite. L'ensemencement du sang donna du gonocoque en culture pure. La malade sortit guérie de l'hôpital au bout de trois mois.

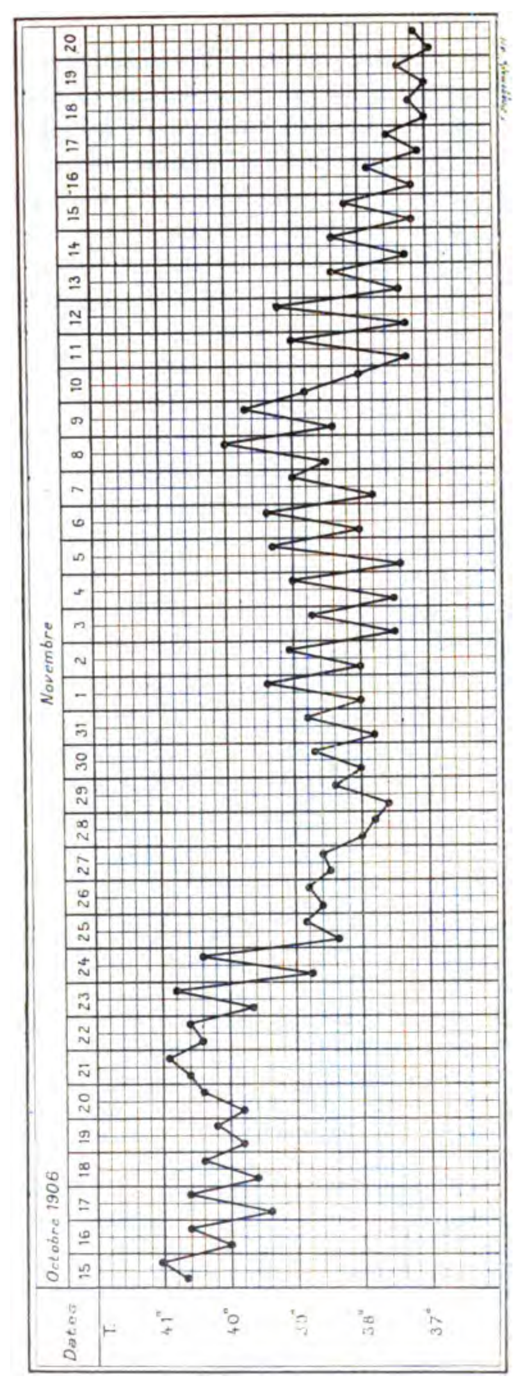
Dans certains cas, une septicémie typhique peut relever d'une diplococcie d'un autre ordre. L'élément pathogène rentre avec peine dans les cadres connus, il s'agit de formes microbiennes intermédiaires. Tel est l'élément que l'on retrouve dans l'observation suivante, tel est aussi celui que l'un de nous [2] a isolé dans une ostéo-myélite sacro-lombaire avec septicémie, élément intermédiaire au micrococque catarrhal et à certaines espèces de méningocoques, tel le méningocoque de Pfaundler ou de Huhnermann.

Observation I. — B..., Henriette, âgée de 16 ans, couturière, entre à l'hôpital Broussais le 15 octobre 1906. La torpeur que présente la malade empêche d'attacher foi à ses réponses. D'après sa mère, les premiers accidents remontent à une dizaine de jours environ. Le début a été marqué par des malaises vagues, de l'anorexie et de la céphalée.

Une purgation prise au début n'empêche pas l'état général de se modifier à vue d'œil. La fièvre s'allume, une céphalée violente apparaît. L'insomnie est constante toutes les nuits, quelques épistaxis se produisent. Depuis quelques jours la malade a de la diarrhée.

A son entrée à l'hôpital, B... est plongée dans une profonde prostration, elle répond difficilement aux questions. La température est de 40°7 et le pouls bat à 128.

1. Lemierre et Faure-Beaulieu.
2. N. Fiessinger. *Arch. génér. de Méd.*, 1906, p. 577.



A l'examen, on découvre un abdomen météorisé, dont la palpation est douloureuse. Pas de taches lenticulaires.

Le foie et la rate ne paraissent pas augmentés de volume.

La langue sèche est rouge sur les bords, saburrale au centre. Les gencives et les lèvres sont tapissées par endroits de uliginosités noirâtres. Les selles sont fréquentes, diarrhéiques et jaunâtres.

Le pouls est rapide, le cœur ne présente rien de particulier, sinon un souffle anorganique systolique au foyer de l'artère pulmonaire.

Aux deux poumons : des râles de bronchite disséminée se découvrent à l'auscultation.

Les Urines foncées, troubles, sont fortement albumineuses. La diazo-réaction d'Ehrlich est positive, la réaction au diméthylamidobenzaldéhyde négative. Il existe un peu d'indicanurie.

L'état de prostration persiste encore le 18 octobre. La malade est toujours somnolente. La diarrhée a cessé, quelques taches lenticulares sont appa-

rues. La température continue à osciller autour de 40°, le pouls est rapide, 120-130.

La malade a présenté de violents frissons.

De grosses ulcérations sont apparues au niveau de la vulve, un frottis et surtout des ensemencements sur différents milieux du pus vulvaire permettent d'isoler du colibacille, et un diplocoque en grain de café qu'il est impossible de repiquer sur gélose ordinaire et qui ne prend pas le Gram.

La séro-agglutination recherchée sur l'Eberth ou les paratyphiques (Brion-Kayser, Conradi, A. et B. Gaertner) est négative.

Le 20 octobre, un délire de parole continu avec agitation est apparu. Des tressaillements musculaires secouent les mains, le météorisme abdominal persiste. Il existe de l'incontinence des matières et de l'urine.

On doit supprimer les bains à cause de syncopes fréquentes.

Une culture du sang est pratiquée (5 cc. de sang pris aseptiquement dans la veine céphalique ensemencés dans un litre d'eau peptonée). *Le lendemain une culture pure de diplocoque réniforme a poussé sur ce milieu.*

Le 22 octobre, se produit par le conduit auditif externe gauche un écoulement de pus sanguinolent venant d'une otite moyenne aiguë passée jusqu'alors inaperçue. *Le pus contient le même type de diplocoque intracellulaire. Les préparations ressemblent entièrement à celles d'un pus blennorrhagique.*

Le 24 octobre, l'état général est stationnaire. On fait une deuxième culture du sang donnant aussi une culture de diplocoques. Le délire persiste.

Une ponction lombaire faite le 22 montre une hypertension rachidienne notable. Le liquide est clair, ne contient pas d'éléments microbiens, et seulement quelques rares lymphocytes.

Une deuxième ponction, pratiquée le 26 octobre, donne les mêmes résultats.

A partir du 25 octobre, la température commence à descendre, mais la malade conserve un subdélire diffus. Ce subdélire, accompagné de perte de la mémoire, persiste en s'atténuant jusqu'au 2 novembre.

La malade paraît plus éveillée et peut enfin répondre à l'interrogatoire.

Une toux opiniâtre attribuable à une bronchite diffuse ramène une expectoration où l'on ne retrouve ni bacille de Koch, ni diplocoque.

La température, qui paraissait moins osciller le 28 et le 29, décrit de nouveau de grandes oscillations entre 39 et 38 avec des écarts de plus d'un degré entre la température du matin et celle du soir.

Le pus de l'oreille est fétide, l'écoulement se tarit. Quand, le 9 novembre, on découvre un point très douloureux au niveau de la pointe de la mastoïde gauche.

M. le docteur Potherat veut bien opérer notre malade le 10, et ouvre une mastoïde ramollie qui laisse écouler très peu de pus. Ce pus con-

tient surtout du staphylocoque et du coli, et quelques diplocoques qui n'ont pas poussé sur les ensemencements pratiqués.

Les suites opératoires furent simples : la température tombe en quelques jours; mais la suppuration persiste un certain temps et empêche une convalescence rapide.

La malade se lève, guérie complètement le 5 décembre.

Examen du sang 1er novembre 1906.

Globules rouges = 3 390 000
Globules blancs = 8 000
Hémoglobine (au Gowers) = 72

Équilibre = { Poly-neutro = 54; Lympho et petits monos = 35; Grands monos = 10; Éosinophiles = 1 }

Examen bactériologique. — L'élément pathogène étudié fut celui que les cultures du sang des 20 et 22 octobre donnèrent à l'état pur au bout de 24 heures d'étuve à 37°.

Morphologie. — Sur les préparations des cultures de bouillon colorées au bleu, se voit un diplocoque non encapsulé, souvent réniforme, parfois arrondi. Jamais la forme lancéolée n'est observée.

Cet élément est mobile sur les préparations non colorées. Exceptionnellement il se groupe en tétrade, et jamais en chaînette de plus de 4 éléments.

Il prend le Gram dans les premières cultures, après 4 à 6 repiquages sur gélose ordinaire; de nombreux groupements ne prennent pas le Gram à côté de plus volumineux diplocoques colorés en violet.

Les préparations faites à l'aide des cultures sur gélose montrent rarement des groupements staphylococciques; le plus souvent, quand plusieurs diplocoques sont agglomérés, il est facile d'individualiser chaque élément par son aspect de deux demi-sphères se regardant par leur face planes.

Cultures. — Sur gélose ordinaire après 24 heures d'étude : traînées de petites colonies punctiformes ou papuleuses à contours bien arrondis donnant à l'aspect général de la culture au bord festonné. Ces cultures sont blanchâtres et ne changent pas de couleur ni de dimensions après 4 jours d'étuve.

Par plusieurs repiquages sur gélose ordinaire, on s'aperçoit que les cultures se modifient, elles deviennent plus petites, punctiformes, et entre elles se voit un tapis très mince, blanchâtre, presque transparent. Mais les repiquages sont encore positifs après le 8e ensemencement, 30 jours après l'isolement.

Gélose de Thalmann[1] : après 48 heures d'étuve, les colonies sont plus

1. Milieu préconisé par Rudolf Picker (*Wiener mediz. Woch.* 25 oct. 1906) pour la culture du gonocoque.

La gélose est préparée sans alcaliniser le bouillon. Avant de répartir, on

épaisses, en colonies blanchâtres luisantes, mais peu convergentes.

Gélose au sang : cultures plus épaisses, blanchâtres, et avec peu de tendance à la convergence.

Gélose en piqûre : colonies fines en traînée sur tout le tracé de la piqûre, particulièrement à la surface de la gélose.

Bouillon : trouble uniforme après 24 heures. Après 3 jours, dépôt épais au fond du tube s'élevant en vrille après agitation. Le bouillon reste trouble. Pas de production d'indol.

Cultures faciles sur bouillon-sang : le diplocoque ne prend pas de capsule.

Sur sérum antidiphtérique et antitétanique, les cultures poussent mal, le diplocoque n'est pas encapsulé.

Bouillon bichromaté : le diplocoque conserve sa forme arrondie et diplococcique.

Pomme de terre : léger enduit à peine visible après 24 heures.

Lait : très légèrement coagulé seulement après 6 jours d'étuve.

Inoculations : Souris : intrapéritonéales de 1 cc. de bouillon de 24 heures ; répétées à plusieurs reprises sans résultat.

Cobaye : De même sur le cobaye, inoculations de culture par la voie sous-cutanée, par la voie intrapéritonéale répétées 4 fois sur le même animal et sur plusieurs à la fois n'a entraîné aucun accident.

Lapin : Inoculation intrapéritonéale de 3 cc. de bouillon à un lapin, il meurt deux jours après, et par les frottis on retrouve le diplocoque prenant le Gram en quelques endroits avuc disposition encapsulée.

Inoculation intraveineuse d'un centimètre cube de bouillon : le lapin meurt 5 jours après avec une péritonite congestive contenant un diplocoque rarement capsulé. Le sang du cœur ne contient que quelques-uns de ces éléments dont il est impossible d'obtenir une culture pure, étant donnée l'abondance du coli.

Inoculation dans les narines sans résultat.

Agglutinations : Du diplocoque isolé par le sérum de la malade :

Le 22 octobre	: négative			
27 —	: positive au	1/100 en	25	minutes
30 —	: —	1/200 en	45	—
3 novembre	: —	1/100 en	20	—

Voilà donc une observation dont l'allure clinique fut

en recueille 30 centimètres cubes ; quelques gouttes de solution alcoolique de phénolphtaléine lui sont mélangées, et l'on compte la quantité de solution normale de soude nécessaire pour faire virer la phénolphtaléine au rouge. Cette quantité de solution de soude nécessaire pour alcaliniser 30 centimètres cubes est multipliée pour alcaliniser toute la gélose à répartir. Mais au lieu de verser cette quantité entière, on ne laisse écouler que les trois quarts dans le milieu, d'où la gélose employée n'est qu'aux trois quarts alcalinisée. Le gonocoque y pousse facilement, elle constitue, comme nous avons pu en juger, un milieu très riche.

celle d'une fièvre typhoïde ; un seul caractère en dehors des recherches bactériologiques signale son évolution : c'est l'apparition d'une otite moyenne aiguë compliquée de mastoïdite. Cette complication aurait-elle suffi, en dehors de toute recherche microbienne, à faire rejeter le diagnostic de fièvre typhoïde où l'otite moyenne est relativement rare? Il est difficile de répondre. Tout le syndrome typhique fut au complet, sanf les taches rosées. Nous fîmes le diagnostic de diplococcie par l'absence d'agglutination pour l'Eberth, et grâce à l'hémoculture répétée à deux reprises différentes et donnent chaque fois un résultat identique. L'otite moyenne apparaissant à une période relativement tardive est venue apporter un argument solide en faveur de la diplococcie; la découverte des diplocoques dans les frottis du pus nous la fit considérer comme une localisation secondaire, un véritable abcès de fixation decette septicémie.

Diagnostic bactériologique. — Quant à l'élément pathogène isolé, la facilité qu'il met à cultiver le distingue des gonocoques et méningocoques. Il prend le Gram, ce caractère l'éloigne du M. catarrhal, de même aussi l'aspect des cultures sur gélose. En effet, les cultures de microcoque catarrhal après quelques jours se soulèvent à leur centre, une teinte brunâtre y apparaît, la circonférence devient onduleuse (Bezançon); les cultures de notre élément sont entièrement différentes.

Notre diplocoque se distingue donc des trois grands diplocoques réniformes. Voyons comment nous le distinguerons d'éléments pouvant le simuler et prenant le Gram. Le pneumocoque tue la souris et se retrouve dans le sang du cœur, les cultures sur gélose n'ont jamais l'aspect de nos cultures. Le staphylocoque constitue une cause d'erreur fréquente. Seulement le staphylocoque, contrairement à notre élément, liquéfie la gélatine, se groupe plus nettement en grappe, et se montre généralement plus virulent pour le cobaye et la souris.

Quant à l'entérocoque, nous savons que pour Jouhaud sa forme caractéristique est la forme diplococcique, et c'est un élément qui se colore par le Gram. Seulement l'entéro-

coque présente des caractères morphologiques éminemment variables selon la composition du milieu, l'âge de la culture que l'on examine et aussi l'âge de la culture qui a servi à l'ensemencement (Thiercelin); l'entérocoque, de plus, tue fréquemment la souris en vingt-quatre à quarante-huit heures; notre élément, par contre, toujours en forme de diplocoque arrondi, n'a pu tuer la souris en injections intrapéritonéales répétées. Il serait plus difficile de distinguer notre diplocoque de l'élément isolé par Leroux et Lorrain, et sauf la couleur jaune ambre que présentaient les cultures sur gélose, les caractères sont presque les mêmes. En somme, il s'agissait d'un diplocoque très voisin de l'entérocoque, mais dont la virulence pour le cobaye et la souris était aussi atténuée que celle d'un microcoque catarrhal. Trastour classe le microbe de Leroux et Lorrain comme un paraentérocoque; le nôtre au besoin pourrait y être réuni, les paraentérocoques constituant de la sorte une espèce atténuée des entérocoques et établissant la transition avec les autres diplocoques.

Septicémies associées. — Ce serait une erreur de croire que dans tous les cas le diplocoque se retrouve seul à l'origine des accidents; fréquemment, la septicémie peut être dite mixte. A côté d'un diplocoque se généralise un autre agent pathogène : bacille d'Eberth ou paratyphique. Dès lors, il est donné d'observer deux catégories de faits : ou bien le diplocoque se généralise pour son propre compte et le premier, ou bien il n'apparaît qu'au titre d'agent d'infection secondaire.

Thiercelin nous signale déjà le développement de l'entérococcie durant l'évolution de la fièvre typhoïde. « Dans la fièvre typhoïde l'entérocoque est un microbe d'infection secondaire, on peut le trouver dans le pus des péritonites et même dans le sang (Rosenthal). » A la suite de la fièvre typhoïde, Leroux et Lorrain[1] observent des accidents graves caractérisés par des vomissements et des érythèmes polymorphes. Ces accidents relevaient d'une infection générale par un diplocoque très analogue au diplococcus hemophilus

1. Leroux et Lorrain, *Archives de médecine expérimentale*, sept. 1903.

décrit par Deguy dans les infections métadiphtériques et se rapprochant par quelques-uns de ses caractères de l'entérocoque. Trastour réunit aussi deux cas d'entérococcies post-typhiques. Plus récemment Sacquepée (*in* thèse Chevrel[1]) par l'hémoculture isole à la fois du sang de certains typhiques un paratyphique et un entérocoque; quatre observations démonstratives se rapportent à ces faits. Ainsi, au cours de la fièvre typhoïde comme après sa terminaison, une septicémie diplococcique peut se développer à titre d'infection secondaire. Mais il s'agit presque toujours de l'entérocoque, les autres diplocoques s'associant rarement à l'Eberth, rarement aussi aux autres agents pathogènes. Il est exceptionnel, en effet, de voir rapporter des observations analogues à celle de Courtois-Suffit et Beaufumé[2] où la pyémie généralisée relevait d'une infection double à staphylocoque et à gonocoque.

Nous croyons qu'il est possible de rencontrer parfois des septicémies à diplocoques accompagnant l'évolution rapide d'une tuberculose viscérale. Dans l'observation qui suit, il est impossible de spécifier la part qui revient dans les accidents à la septicémie diplococcique. Cette septicémie a-t-elle favorisé le développement de la tuberculose en apparaissant simultanément, ou a-t-elle précédé cette lésion tuberculeuse en lui préparant le terrain? Il est difficile de répondre d'une façon définitive; cliniquement, la septicémie diplococcique fut la première reconnue, et seulement plus tard on fut en droit d'affirmer la tuberculose.

OBS. II. — *Broncho-pneumonie suraiguë tuberculeuse. Septicémie à diplocoques.*

Em. Petit..., âgée de 18 ans, couturière, entre à l'hôpital Broussais le 13 juin 1906. Elle se plaint surtout de fatigue générale avec courbature. Les premiers troubles remontent à une huitaine de jours. Début par une céphalée progressive, de l'anorexie avec sensation de fatigue. Une légère toux apparaît. Pendant quelques jours, elle peut continuer

1. CHEVREL, *Thèse de Paris*, 1906.
2. COURTOIS-SUFFIT et BEAUFUMÉ. *Bull. de la Soc. méd. des hôpit.*, 1905, p. 352.

son travail, quand il y a deux jours l'abattement est tel qu'elle doit s'aliter.

A son entrée, cette malade nous paraît abattue, indifférente, somnolente. Son facies est pâle, les lèvres sont très légèrement cyanosées. La respiration paraît un peu accélérée. La malade tousse peu et expectore des crachats visqueux, sirop de gomme, adhérents au crachoir.

L'attention est immédiatement dirigée vers l'appareil pulmonaire. Une zone de submatité est découverte dans la zone axillaire gauche et se prolonge en avant sous la clavicule du même côté. Dans cette région axillaire gauche, un très léger souffle tubaire est perçu, entouré d'une couronne de râles crépitants. Pas de retentissement de la toux, légère bronchophonie. Le poumon droit paraît indemne en dehors de quelques gros râles de bronchite généralisée.

La langue est blanche mais humide. Il n'existe ni diarrhée ni taches rosées. Le foie ne dépasse pas le rebord costal. Par contre, la rate donne une matité de 8 centimètres.

Le cœur est tachycardique (120), les bruits en sont bien frappés.

La température oscille légèrement entre 39 et 40°.

Urines : Albuminurie notable.

Indicanurie.

Ehrlich : diazo-benzol très fortement positif.

— diméthyl très fortement positif.

Le diagnostic devait paraître difficile au début. On songea alternativement à une congestion pulmonaire au cours d'une fièvre typhoïde, à une pneumonie du sommet gauche à forme typhique, et la possibilité de la tuberculose fut discutée. A l'appui de cette manière de voir, on pouvait considérer les antécédents héréditaires de la malade. Son père était mort tuberculeux à 28 ans et sa mère à 30 ans. Ses antécédents personnels, par contre, sont indemnes; jamais d'accident tuberculeux osseux ou ganglionnaire. Jamais de bronchite. Un accouchement, il y a 4 mois, l'enfant est bien portant.

L'examen des crachats semble permettre de repousser le diagnostic de tuberculose, car dans plusieurs examens successifs, on ne retrouve aucun bacille de Koch; par contre il existe en abondance des diplocoques réniformes ne prenant pas le Gram.

Deux jours après son entrée, une culture du sang donne lieu au développement d'un diplocoque sur lequel nous reviendrons. L'hémoculture est répétée le lendemain et donne les mêmes résultats.

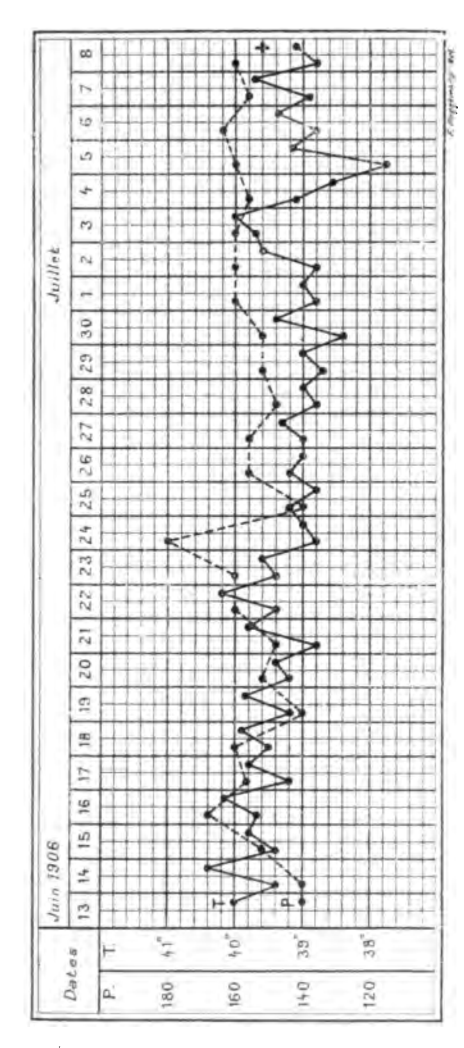
Le 16 juin apparaît un foyer soufflant peu étendu à la base gauche.

Le 19 juin, les urines baissent en quantité. Les joues sont violacées, l'aphonie est remarquable. La malade maigrit à vue d'œil. Le souffle axillaire gauche devient cavitaire, au souffle de la base gauche se sont ajoutés de gros râles qui simulent un véritable gargouillement.

Deux centimètres cubes de liquide sont retirés de la plèvre gauche par une ponction exploratrice. Le liquide est hémorragique et contient

à l'examen cytologique beaucoup de globules rouges, de nombreux lymphocytes, et quelques polynucléaires.

Le 27 juin, le souffle axillaire est nettement cavitaire. Le souffle de la base gauche s'est étendu. Les crachats sont purulents et contiennent pour la *première fois* d'abondants bacilles de Koch. Les examens antérieurs faits tous les quatre jours s'étaient toujours montrés négatifs Les diplocoques sont devenus beaucoup plus rares sur les préparations.



Le 2 juillet, un léger signe de Kernig est apparu. Une ponction lombaire montre de l'hypertension rachidienne; pas d'albumine, pas de lymphocytose.

Le 8 juillet, notre malade meurt dans un accès de dyspnée.

En somme, évolution classique d'une broncho-pneumonie foudroyante avec symptômes adynamiques et excavations tardives du poumon. Tel était le diagnostic clinique.

L'autopsie fut pratiquée trente heures après la mort. La putréfaction est relativement peu avancée, grâce à la congélation et aux injections formolées.

Après ouverture de l'abdomen, on constate l'absence de tout tubercule péritonéal, viscéral ou pariétal. Le foie, volumineux, présente les caractères du foie gras, il se coupe facilement, sa coloration est jaune rougeâtre.

La rate, légèrement fibreuse, ne présente pas de tubercules dans son parenchyme.

Les reins paraissent congestionnés et un peu pâles dans la région

corticale. On retrouve un tubercule ancien, sous-capsulaire. Pas d'adhérence de la capsule, ni d'atrophie de la substance corticale.

Les capsules surrénales paraissent indemnes macroscopiquement.

Le cœur, petit, ne présente aucune trace de péricardite ni d'endocardite, le myocarde est un peu décoloré, mais encore très consistant.

Les lésions prédominent nettement au niveau des deux poumons.

Le poumon gauche présente sur la coupe un sommet entièrement caséifié grisâtre, marqué seulement en quelques endroits de points rougeâtres. A l'extrême sommet se retrouvent deux petites cavités irrégulières des dimensions d'un abricot, leur paroi anfractueuse est soulevée par des bandes fibreuses. Toute la base du même poumon est occupée par des petits noyaux caséifiés du volume d'une tête d'épingle disséminés dans un parenchyme pulmonaire congestionné.

Le sommet droit est infiltré de tubercules récents ; à côté existent un ou deux tubercules crétacés et sous-pleuraux anciens. La base droite est fortement congestionnée.

Les plèvres au niveau des foyers du poumon gauche sont le siège d'une réaction fibreuse épaisse. Pas d'épanchements pleuraux.

Adénopathies médiastinales volumineuses, quelques-uns de ces ganglions sont en voie de caséification.

Examen histologique (*résumé*).

Foie. — Dégénérescence graisseuse et granuleuse des cellules hépatiques.

Congestion périportale.

Pas de tubercules.

Reins. — Pas de congestion ni de glomérulo-néphrite.

Tuméfaction trouble des tubes contournés.

Pas de tubercules.

Cœur. — Fibre cardiaque bien striée. Pas de dégénérescence.

Légère réaction interstitielle récente.

Poumon. — Amas caséeux au voisinage desquels nombreux noyaux en pyknose et nombreuses cellules embryonnaires. Quelques cellules géantes sont entourées de couronnes de cellules embryonnaires.

Plus loin les alvéoles sont bourrés d'éléments cellulaires polymorphes : mononucléaires à grand cytoplasma, lymphocytes, quelques polynucléaires.

Le Ziehl fait découvrir quelques rares bacilles de Koch, et *au bleu de Unna, on retrouve dans quelques polynucléaires des diplocoques réniformes peu nombreux et tous intracellulaires.*

Bactériologie.

Les 15 et 16 juin, deux cultures du sang (5 cc. de sang veineux dans 500 grammes d'eau peptonée) donnent le lendemain une magnifique culture pure d'un diplocoque identique dans les deux cas.

Morphologie. — Diplocoque réniforme, ne se colorant pas par le Gram. Quelquefois groupé en tétrade sur les cultures. Mobile, mais conservant toujours dans ses mobilisations son groupement par deux.

Cultures. — Sur bouillon, trouble uniforme en vingt-quatre heures. Un dépôt épais se produit au fond du tube vers le quatrième jour et ce bouillon s'éclaircit.

Sur gélose simple, gélose ascite ou mieux gélose au sang, l'ensemencement donne en vingt-quatre heures d'abondantes colonies petites (1/4 à 1/2 millimètre de diamètre), bien arrondies, blanchâtres.

Elles ont poussé, donnant un diplocoque qui ne se groupe pas en grappe.

D'ailleurs il ne prend pas le Gram.

En quatre jours, ces cultures ont perdu leur vitalité et ne peuvent plus s'ensemencer à nouveau.

Sur gélose en piqûre, de petites colonies se développent sur le trait d'ensemencement.

Sur gélatine en piqûre, le développement se fait mal en une dizaine de jours; la gélatine n'est pas liquéfiée.

Sur artichaut et sur pomme de terre, l'élément pousse très mal et souvent les ensemencements restent négatifs.

Le lait n'est pas coagulé après cinq jours d'étuve.

Nous avons pu conserver cette culture vivante pendant un mois à condition d'ensemencer tous les deux jours sur bouillon ascite.

L'épreuve de la gélose grattée de Achard et Galliard est positive :

Sur une culture de staphylocoque doré grattée, le diplocoque ne pousse pas; par contre, le staphylocoque doré se développe sur une gélose où s'est développé antérieurement le diplocoque.

Inoculations. — La souris meurt trente heures après inoculation intra-péritonéale de trois centimètres cubes de cultures de vingt-quatre heures sur bouillon. Le sang du cœur de la souris contient quelques rares diplocoques ne prenant pas le Gram.

Le cobaye résiste plusieurs fois à une inoculation de cinq centimètres cubes de bouillon de vingt-quatre heures par la voie intrapéritonéale.

Le lapin ne présente aucun accident après l'injection sous-cutanée de 1 centimètre cube de culture sur bouillon, résiste aussi à la même dose par la voie intraveineuse.

Agglutinations. — Le diplocoque en question n'a été agglutiné que par le sérum de la malade.

17 juin. — Agglutination du diplocoque par le sérum de la malade.

1/50e positive en vingt-cinq minutes.

Négatif par sérum témoin.

19 juin. — 1/50e positive en vingt minutes.

1/100e positive en trente-cinq minutes.

26 juin. — 1/100e positive en dix minutes.

Voilà donc une malade dont toute la maladie peut se résumer ainsi : Tuberculose pulmonaire galopante avec syndrome typhique. En pleine période aiguë, à une époque où le diagnostic de tuberculose ne paraissait pas confirmé, où l'état typhique prédominait avec une telle intensité dans le tableau clinique que l'on songeait à une congestion du sommet au cours d'une fièvre typhoïde, un diplocoque est cultivé dans le sang et deux fois l'hémoculture est positive. Ultérieurement le diagnostic de tuberculose s'accuse et par l'examen des signes physiques et par l'examen des crachats. Il n'est pas douteux que cette septicémie diplococcique associée à la tuberculose n'ait préparé le terrain aux bacilles de Koch ou exalté leur virulenee.

Diagnostic bactériologique. — Tandis que notre premier élément se rapprochait de l'entérocoque, celui-ci est plus voisin du micrococque catarrhal. Il ne prend pas le Gram, ce qui permet de le distinguer du staphylocoque, et de l'entérocoque. Par contre, il se rapproche du micrococque catarrhal, mais contrairement à celui-ci, il se montre virulent pour la souris. Les premières cultures sur gélose le distinguent des gonocoques et des méningocoques, tandis que la courte vitalité sur le milieu gélosé les en rapproche. Il s'agit là encore d'un élément difficile à classer dans les cadres connus, il se montre intermédiaire entre le M. catarrhal et l'entérocoque.

Beaucoup de diplocoques isolés (Armand Delille et Babonneix, H. Claude et P. Bloch, V. Balthazard, Leroux et Lorrain) répondent ainsi difficilement à des cadres définis et cela paraît spécial aux diplocoques. Il semble, en effet, que le rôle du milieu et du terrain n'est pas négligeable dans la détermination des caractères bactériologiques de ces microbes et comme le milieu varie suivant les cas, les caractères bactériologiques n'ont rien de définitivement fixe. C'est ainsi que W.-G. Ruppel[1], dans un milieu liquide dont il ne donne pas la composition, est arrivé après 8 mois de réensemencements journaliers d'un méningocoque, à une culture

1. W.-G. RUPPEL, *Deutsche mediz. Woch.*, 23 août 1906, p. 1366-68.

ayant des caractères tout à fait différents de ceux de la culture d'origine. De plus, sa virulence s'est très fortement exaltée. Néanmoins, cet élément est encore bien un méningocoque, car Ruppel a réussi à vacciner contre lui des souris et des lapins, en leur injectant sous la peau des méningocoques authentiques et avirulents. Mais, fait intéressant, seules les cultures de gonocoque possèdent ce même pouvoir vaccinant. Ces expériences démontrent donc l'étroite parenté qui unit certains diplocoques, elles démontrent aussi la possibilité de modifier le caractère de leur culture, d'exalter leur virulence. Pinto[1] d'ailleurs avait rapproché l'exaltation de la virulence des méningocoques et gonocoques, insistant sur la possibilité de leur donner d'une façon similaire un pouvoir pathogène considérable. Des éléments aussi susceptibles de s'exalter, de se modifier peuvent, dans certains cas, plus facilement qu'aucun autre, sortir des cadres établis, s'éloigner de leur type primitif à tel point qu'ils constituent de véritables espèces intermédiaires. Nous ajouterons néanmoins que des repiquages successifs de nos diplocoques H..., ne nous ont pas permis de changer beaucoup le caractère des cultures. Certaines colonies paraissent-elles petites et transparentes sur une 8ᵉ gélose, il suffit de repiquer sur gélose de Thalmann pour obtenir le type des premiers ensemencements.

Ce qui frappe dans notre dernière observation, c'est l'association de la tuberculose pulmonaire. Cette association du diplocoque et du bacille de Koch n'est cependant pas exceptionnelle. Armand Delille et Babonneix isolent, au cours d'une méningite tuberculeuse dans le liquide céphalo-rachidien, un diplocoque qu'ils différencient du pneumocoque et qu'ils rapprochent de l'entérocoque. D'autre part, Chazarain-Wetzel[2] insiste sur la fréquence de l'entérocoque au niveau des lésions pulmonaires de la tuberculose pulmonaire chronique. C'est une association fréquente, et cette association complique la marche de la maladie. Les expé-

1. PINTO, 2ᵉ Mémoire. *Journal de phys. et de path. génér.*, 1904, 15 nov., p. 1081.
2. CHAZARAIN-WETZEL, *Thèse de Paris*, 1906.

riences d'Halbron[1] viennent en partie confirmer cette assertion. Il a montré que les altérations produites par une double inoculation d'un bacille tuberculeux et d'un microbe associé n'ont pas de tendance à se combiner; mais elles se juxtaposent seulement lorsque l'infection associée affecte une évolution septicémique; il nous semble qu'elle peut favoriser le développement de la tuberculose, en affaiblissant la résistance du terrain.

Voilà donc deux septicémies typhiques à diplocoques : l'une évolua sans association, l'autre accompagna une phtisie galopante. Toutes deux furent découvertes par la culture du sang, quand rien ne signalait leur nature microbienne. Ces agents isolés paraissent intermédiaires entre l'entérocoque et le micrococque catarrhal.

1. HALBRON, *Thèse de Paris*, 1906.

III

SUR QUELQUES MODIFICATIONS DU SANG

SOUS L'INFLUENCE DE L'ÉTHER

PAR

Jean DEROUAUX

Assistant de clinique médicale à l'Université de Liège

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE MÉDICALE DE L'UNIVERSITÉ DE LIÈGE
(Directeur : Dr LUCIEN BECO)

L'action de l'éther sur le sang n'a jusqu'à présent guère été étudiée.

Meyer et Siegen[1] ont observé que l'administration de vingt gouttes d'éther officinal amenait une augmentation du double du nombre des leucocytes.

Benassi[2], dans ses expériences sur les animaux, a noté que la narcose par l'éther provoquait une légère hyperleucocytose.

Thomas[3] rapporte qu'après l'inhalation d'éther, le nombre des globules rouges peut augmenter du double. Pour lui, le sang s'épaissit par déperdition d'eau. En outre, il a observé que l'injection sous-cutanée de 15 centimètres cubes d'éther, en l'espace d'une heure, n'était pas suivie d'hémoglobinémie.

Pour Dunham[4], il y a leucocytose légère et fugace lors de l'anesthésie par l'éther.

Chadbourne[5] a constamment observé une augmentation de plus d'un tiers du nombre des leucocytes, cette hyperleucocytose portant plus spécialement sur les lymphocytes.

Achard et Loeper[6] rapportent que chez trois malades intoxiqués de longue date par la morphine et par l'éther, ils ont noté la leucopénie avec hypopolynucléose.

On sait que dans les infections expérimentales, les réactions leucocytaires peuvent se subdiviser en quatre stades. Tout d'abord, il se produit une hypoleucocytose. Celle-ci est en général fugace et est bientôt suivie d'une hyperleucocytose avec polynucléose. Ensuite, après un temps variable, survient un troisième stade caractérisé par une mononucléose et enfin apparaît une éosinophilie.

L'intensité de la réaction varie selon le microbe injecté et la susceptibilité de l'animal sur lequel on expérimente.

Les modifications sanguines qui surviennent sous l'influence des médicaments sont à rapprocher des précédentes. C'est ainsi que Bezançon et Labbé[7] admettent qu'il existe, pour les agents toxiques et médicamenteux, une sorte de spécificité : la plupart des substances donneraient naissance à une polynucléose; d'autres ne provoqueraient qu'une polynucléose passagère et l'ensemble de la réaction serait caractérisé par une mononucléose; d'autres enfin produiraient surtout une éosinophilie.

D'après Heinz[8], la plupart des produits qui ont été expérimentés en injection intraveineuse ou sous-cutanée provoquent d'abord une diminution puis secondairement une augmentation du nombre des leucocytes; certaines substances n'auraient aucune action; d'autres enfin donneraient d'emblée une hyperleucocytose, par exemple l'émulsion de lécithine dans la solution physiologique (Stassano et Billon[9]).

Les règles qui dirigent ces réactions ne sont guère connues.

Certains auteurs et notamment Löwit[10] prétendent que l'introduction de microbes, de toxines ou de médicaments dans la circulation amène la destruction d'un grand nombre de leucocytes, et en particulier des polynucléaires. Toutefois la plupart des expérimentateurs sont d'avis qu'à la suite de la pénétration de substances irritantes dans le sang, il se produit une véritable répulsion des leucocytes polynucléaires

qui se réfugient dans les organes profonds, surtout dans le foie, la rate et les poumons (Heinz[11], Nolf[12]).

Dans les infections expérimentales, on peut se demander (Bezançon et Labbé[13]) si l'hypoleucocytose apparente ne tient pas simplement à ce fait que les microbes s'accumulant dans les capillaires des parenchymes très rapidement, les leucocytes sont attirés par leur influence chimiotaxique et émigrent dans les capillaires viscéraux. Les lymphocytes du sang ne semblent pas subir la même chimiotaxie positive que les polynucléaires; ils persistent dans le sang périphérique dont la formule se trouve ainsi modifiée.

On semble être actuellement d'accord, pour admettre que l'hyperleucocytose avec polynucléose est due à une excitation des organes hématopoïétiques qui produisent une plus grande quantité de leucocytes.

La mononucléose secondaire serait due, elle aussi, à une suractivité de certains organes hématopoïétiques et plus spécialement des ganglions lymphatiques.

Les raisons pour lesquelles on observe dans certains cas une polynucléose, dans d'autres une mononucléose ne sont pas encore bien élucidées.

Selon Achard et Loeper[14], la formule leucocytaire paraît différer, non pas suivant la nature du poison, mais bien plutôt suivant le caractère aigu ou chronique de l'intoxication. Dans les intoxications chroniques, ils ont observé surtout l'hypoleucocytose avec mononucléose. Ils cherchent l'explication de ce fait dans trois causes :

D'abord l'accroissement de volume de la rate avec probablement exagération de son pouvoir destructeur vis-à-vis des polynucléaires; ensuite les réactions lymphocytiques locales du foie, du rein et d'autres organes en voie de sclérose dans les intoxications chroniques; enfin la sclérose et la transformation de la moelle osseuse et d'autres organes hématopoïétiques.

Winternitz[15], dans un travail très documenté, a recherché s'il existait un rapport entre le degré d'inflammation locale, provoquée par l'injection sous-cutanée des médicaments, et

les modifications du sang. Il divise les substances injectées en deux groupes; les unes ne donnent qu'une réaction locale minime sans fièvre, les autres provoquent de la suppuration et de la nécrose avec fièvre plus ou moins accusée. Dans le premier cas, l'hyperleucocytose reste en dessous de 50 p. 100 et dure environ vingt-quatre heures; dans le second, elle dépasse 50 p. 100 et même souvent 100 p. 100 et persiste en général plusieurs jours.

Il existerait donc un rapport direct entre le degré d'inflammation locale et l'intensité de la réaction leucocytaire.

L'éosinophilie ne paraît pas encore bien expliquée.

D'après Bezançon et Labbé, certaines éosinophilies seraient peut-être en rapport avec la réaction cutanée provoquée par le toxique.

Dans nos expériences, nous avons cherché à nous rendre compte des modifications sanguines survenant chez le chien après l'administration de l'éther. Nous avons fait des recherches comparatives suivant le mode d'introduction du médicament dans l'organisme : injection intraveineuse, injection sous-cutanée ou inhalation.

Action de l'éther sur le sang in vitro. — *In vitro*, l'éther sulfurique pur accélère d'une façon notable la coagulation du sang.

C'est ainsi qu'en additionnant 5 centimètres cubes de sang de 18 centimètres cubes d'éther, la coagulation est pour ainsi dire instantanée. Le sang prend très rapidement une coloration brunâtre uniforme. La rétractilité du caillot est presque nulle ; tout au plus obtient-on quelques gouttes d'un sérum fortement teinté.

En utilisant des doses moindres, la coagulation s'effectue encore plus rapidement que normalement. Si, par exemple, le sang sur lequel on expérimente met 9 minutes (dans un tube à réaction) à se coaguler, en y ajoutant une goutte d'éther la coagulation sera complète après 5 minutes ; avec trois gouttes d'éther elle se fera après 3 minutes; avec cinq gouttes, après 2 minutes et avec dix gouttes, après 1 minute seulement.

La teinte brunâtre est de moins en moins accusée et le caillot est rétractile. On observe encore de l'hémolyse, mais celle-ci est d'autant moins marquée que la quantité d'éther employée est moins considérable.

En mélangeant à 5 centimètres cubes de sang 5 centimètres cubes d'une solution d'éther à 10 p. 100 dans du liquide physiologique, la coagulation s'accélère également ; elle se fait environ deux fois plus rapidement que normalement ; le caillot brunâtre, à peine rétractile, donne quelques gouttes d'un sérum très coloré.

Au contact de solutions moins concentrées (7 1/2 p. 100, 5 p. 100, 2 1/2 p. 100), on observe encore une accélération notable de la coagulation du sang. Toutefois, la teinte brunâtre est de moins en moins accusée, le caillot reste rétractile et le sérum est de moins en moins coloré.

En examinant au spectroscope du sang traité par l'éther non dilué, on constate très nettement les raies de l'oxyhémoglobine, la partie droite du spectre est assez sombre et l'on trouve dans le rouge une raie assez pâle caractéristique de la méthémoglobine. (Cette raie disparaît et le spectre s'éclaircit lorsqu'on ajoute au sang du sulfure ammoniaque, et on ne voit plus alors que la raie de l'hémoglobine réduite.)

En utilisant la solution d'éther à 10 p. 100, cette raie dans le rouge est à peine visible et ne s'observe d'une manière un peu nette, que si l'on n'éclaire que très faiblement le spectre.

Il résulte donc des expériences qui précèdent que *in vitro* l'éther sulfurique *pur provoque une accélération marquée de la coagulation du sang, produit de l'hémolyse, et transforme une partie de l'hémoglobine en méthémoglobine.*

Action des injections intra-veineuses. — D'une façon générale, l'injection intra-veineuse d'éther provoque presque instantanément, chez le chien, des phénomènes convulsifs rapidement suivis de mort. Au contraire, les solutions d'éther à 10 p. 100 dans le liquide physiologique sont très bien tolérées.

Nous avons expérimenté sur des chiens de 6 à 10 kilo-

grammes, tenus à jeun, depuis 12 heures au moins, afin d'éviter les modifications du sang dépendant de la digestion.

Les injections se faisaient dans la veine crurale ou la jugulaire externe. Le sang était recueilli à l'artère crurale ou à une veine de l'oreille, suivant que nous recherchions la durée de la coagulation dans des tubes à réaction ou sur lamelles de verre.

Pour les examens hémoleucocytaires, nous colorions le sang au bleu polychrome d'Unna, au triacide d'Ehrlich (ou de Papenheim) et à l'hématéine éosine. Nos numérations portaient au moins sur 300 globules blancs.

Coagulation. — Les injections intra-veineuses de la solution d'éther à 10 p. 100 déterminent, comme dans nos expériences *in vitro*, une accélération de la coagulation du sang. Cette coagulation se produit d'autant plus rapidement que les doses d'éther injectées sont plus considérables. Déjà une injection massive de 10 à 20 centimètres cubes de la solution à 10 p. 100 suffit pour obtenir une coagulation plus rapide. Il n'est pas rare, dans ces conditions, d'observer que le temps de la coagulation est diminué de moitié. A dose plus faible (1 à 2 centimètres cubes), on n'observe pas de modification dans la coagulation du sang et ce n'est qu'après plusieurs injections que l'action accélératrice commence à se faire sentir.

Si l'on cesse les injections intra-veineuses d'éther, la durée de la coagulation du sang tend à redevenir progressivement normale. Déjà une à deux heures après la dernière injection, la coagulabilité du sang est identique à ce qu'elle était avant l'expérience et elle reste telle pendant les jours suivants.

La rétractilité du caillot est normale et on n'observe pas le phénomène de la redissolution. On constate également une hémolyse qui s'accuse d'autant mieux que la quantité d'éther injectée a été plus abondante. Toutefois une dose de 20 cc. de la solution d'éther à 10 p. 100 pour un chien de 7 kilogrammes est, en général, nécessaire pour voir apparaître l'hémolyse d'une façon manifeste. Si l'on a introduit

dans les veines de l'animal 70 cc. et plus de la solution, le sérum sanguin prend alors une coloration brunâtre des plus accusées.

Le sang prend sous l'influence des injections une teinte de plus en plus foncée. 10 à 15 centimètres cubes de la solution suffisent déjà à modifier sa coloration (chez un chien de 6 à 7 kilogrammes). A la fin de l'expérience, après l'injection de doses plus considérables (70 à 100 cc.), le sang prend alors une teinte brunâtre et l'on peut parfois entrevoir, à l'examen spectroscopique, la raie toujours très peu marquée de la méthémoglobine. On sait d'ailleurs que la méthémoglobine doit être dans la proportion d'au moins 10 p. 100 dans le sang pour que l'on puisse distinguer son spectre caractéristique. Ces différentes altérations du sang, suite des injections intraveineuses, sont donc en tous points comparables à celles observées *in vitro*.

NUMÉRATIONS GLOBULAIRES

Globules rouges. — Il n'y a pas de modifications constantes du nombre des globules rouges. Parfois on constate à la fin de l'expérience une légère diminution qui nous paraît assez bien en rapport avec la dilution plus considérable du sang. Elle ne s'observe en effet que si l'on a injecté au chien une quantité notable de la solution (100 cc. environ) et si la numération globulaire a été effectuée peu de temps après l'injection. De plus, 30 à 45 minutes après la dernière injection, on trouve de nouveau un nombre de globules rouges très voisin de ce qu'il était au début de l'expérience. Pendant les jours suivants, leur nombre reste à peu près stationnaire.

Globules blancs. — Lorsque l'on injecte dans les veines de petites quantités de solution d'éther à 10 p. 100 (de 1 à 5 cc. pour un chien de 7 kilogrammes), on n'observe pas, pendant l'heure qui suit l'injection, de modification appréciable du nombre des globules blancs.

En utilisant des doses plus considérables (10 à 20 cc. par

exemple) l'examen du sang pratiqué 10 minutes après l'injection montre déjà, dans la plupart des cas, une *hypoleucocytose* manifeste. Si l'on répète les injections à intervalles rapprochés (15 à 20 minutes), on constate dans ces conditions que l'hypoleucocytose s'accentue de plus en plus et devient souvent très accusée. C'est ainsi que chez un chien de $6^{kg},1/2$ auquel nous avions injecté, en l'espace de 50 minutes, 80 cc. de la solution d'éther à 10 p. 100, le nombre des lecucocytes tomba de 7.000 à 3.125. Chez un chien de 7 kilogrammes, après l'injection de 125 cc. de la solution en l'espace de $1^{h},20$ le nombre des leucocytes varia de 11.000 à 3.500. Chez un troisième, du poids de $7^{kg},250$, le nombre de leucocytes de 9.375 descendit à 3.900 après l'administration de 50 cc. de la solution en l'espace d'une heure. Nous avons fait de nombreuses expériences et toujours nos résultats ont été comparables (voir aussi le protocole I).

Cette hypoleucocytose n'est pas proportionnelle à la quantité de liquide introduite dans le torrent circulatoire et ne présente aucun rapport avec la diminution d'ailleurs inconstante et passagère du nombre des globules rouges.

Cette première phase d'hypoleucocytose ne nous paraît pas due à une destruction des leucocytes, mais plutôt à ce fait que, comme dans l'hypoleucytose qui accompagne par exemple les injections de propeptone ([12]), les globules blancs se réfugient dans les capillaires, spécialement ceux de la circulation abdominale. En effet, les coupes que nous avons pratiquées à ce moment dans le foie, montrent les capillaires et petits vaisseaux renfermant beaucoup plus de leucocytes que chez le chien non soumis à l'influence de l'éther.

A la suite de l'introduction brutale de l'éther dans la circulation, les rapports des leucocytes avec l'endothélium vasculaire se trouvent momentanément modifiés, d'où résulte l'hypoleucocytose que nous avons observée. Celle-ci paraît bien dépendre directement de l'introduction de l'éther dans le sang; car elle s'établit rapidement, s'accroît avec les doses injectées et cesse relativement peu de temps après la dernière injection.

Une à deux heures après la dernière injection intra-vei-

neuse de la solution d'éther, on constate que le nombre des globules blancs est redevenu normal.

Puis apparaît bientôt une phase secondaire d'*hyperleucocytose.*

Cette phase d'hyperleucocytose est constante ; elle existe alors même que l'hypoleucocytose primitive s'est montrée peu accusée. Elle apparaît d'ordinaire quelques heures après la dernière injection, atteint son maximum après vingt-quatre heures, et peut persister pendant plusieurs jours. Cette hyperleucocytose est analogue à celle que l'on observe sous l'influence de beaucoup de produits médicamenteux, et est, comme nous l'avons dit antérieurement, attribuée par les auteurs à une suractivité de certains organes hématopoïétiques.

Formules hémoleucocytaires. — Sous l'influence de doses minimes d'éther, on ne constate pas de modification de la formule normale pendant l'heure qui suit l'injection intra-veineuse. C'est ce qui s'observe, notamment, lorsque l'on n'a pas injecté plus de 15 cc. de la solution à 10 p. 100.

Des doses plus considérables, surtout si on les répète, provoquent au contraire très rapidement des changements notables.

Tout d'abord, apparaît un *premier stade de mononucléose*. Celle-ci accompagne l'hypoleucocytose, et s'accentue au fur et à mesure que l'on répète les injections. Cette hypoleucocytose est parfois excessivement accusée. Nous citerons entre autres, comme exemple, le cas d'un chien qui avait reçu 90 cc. de la solution d'éther à 10 p. 100 en l'espace d'une heure, et chez lequel le nombre des leucocytes mononucléaires était monté, de 19, à 72 p. 100. Le nombre des globules blancs, de 11 000 était descendu à 4 000. Une heure après, on comptait 7 500 leucocytes, et les mononucléaires étaient dans la proportion de 21 p. 100.

Cette mononucléose est, en quelque sorte, relative, en ce sens que ce sont surtout les polynucléaires qui sont sensibles aux injections médicamenteuses, et que ce sont ces

derniers que l'on retrouve presque exclusivement dans nos coupes du foie.

Lorsqu'apparaît la phase d'hyperleucocytose, la formule hémoleucocytaire se modifie parallèlement. Il arrive, cependant que la mononucléose persiste encore quelque temps.

A ce premier stade, succède une *phase de polynucléose.* Celle-ci est plus ou moins accusée; elle semble assez bien en rapport avec la quantité d'éther injectée, et persiste, en général, de un à trois jours. Elle apparaît alors même que les doses d'éther introduites dans les veines n'ont pas été suffisantes pour donner naissance à l'hypoleucocytose primitive; mais, dans ces conditions, elle nous a paru des plus passagères. Cette phase de polynucléose est, en général, concomitante à l'hyperleucocytose, et disparaît avec elle.

Alors survient un *troisième stade* caractérisé par une *mononucléose,* que l'on peut qualifier de secondaire, par rapport à celle du début. Cette mononucléose est constante; elle est rarement aussi accentuée que la première, et persiste rarement plus d'un jour. Elle s'observe lorsque le nombre des leucocytes est revenu au voisinage de la normale, ou encore à la fin du stade d'hyperleucocytose.

En même temps, apparaît, mais d'une façon inconstante, une *légère éosinophilie.*

On constate parfois la présence de quelques globules rouges nucléés.

Nous publions ci-contre les protocoles de deux de nos expériences. (Protocoles I et II.)

En résumé, en injection intra-veineuse, la solution d'éther à 10 p. 100 amène des modifications notables dans l'état du sang.

La coagulation est accélérée d'une façon passagère, il y a hémolyse et formation de méthémoglobine. Les variations leucocytaires sont des plus accusées.

On observe, en premier lieu, une phase d'hypoleucocytose s'accompagnant de mononucléose. Elle est, en général, très manifeste, et s'accentue de plus en plus, au fur et à mesuer

PROTOCOLE I.

Le 29 mars 1906. Chienne 6kg,800 à jeun depuis 24 heures.
Prises de sang à l'artère crurale.
Injections d'éther dans la veine crurale.

INJECTIONS D'ÉTHER à 10 p. 100.	DOSES INJECTÉES.	PRISES de SANG.	COAGULATION.	DURÉE.
»	»	1° à 3h45'	A 3h53'30"	8'30"
A 3h55'	1 cc.	2° à 4h8'	— 4h16'	8'
— 4h10'	2 —	3° à 4h20'	— 4h28'	8'
— 4h30'	10 —	4° à 4h40'	— 4h45'	5'
— 4h48'	10 —	5° à 4h58'	— 5h4'	6'
— 5h	20 —	6° à 5h10'	— 5h16'	6'
— 5h15'	40 —	7° à 5h25'	— 5h29'	4'
»	»	8° à 6h10'	— 6h18'	8'

Examen du sang. (Les chiffres de la première colonne correspondent aux différentes prises de sang.)

	GLOBULES ROUGES.	GLOBULES BLANCS.	POLYNUCLÉAIRES.	MONONUCLÉAIRES.	ÉOSINOPHILES.
			P. 100.	P. 100.	P. 100.
1	9 162 500	16 250	88	11 1/3	2/3
2	7 737 500	13 800	89	10	1
3	7 899 100	17 125	89	11	»
4	8 062 500	14 000	91 1/3	8 2/3	»
5	9 075 000	6 375	86	14	»
6	7 325 000	4 750	78	21 1/2	1/2
7	7 475 000	4 500	63 1/2	36 1/2	»
8	10 475 000	5 000	43	55	2

que l'on répète les injections. Elle est habituellement très passagère. Puis survient une hyperleucocytose avec polynucléose. Cette phase, contrairement à la précédente, persiste souvent plusieurs jours.

Enfin, à la période terminale, apparaît une mononucléose secondaire. Celle-ci varie dans son intensité, mais ne manque jamais.

Parfois se montre, en même temps ou peu après, une

Protocole II.

Le 15 octobre 1906. Chien de 9 kilogrammes. A jeun depuis 18 heures.
Prise de sang à une veine de l'oreille.
Injection dans la veine jugulaire externe.

INJECTIONS D'ÉTHER à 10 p. 100.	DOSES INJECTÉES.	PRISES DE SANG.	COAGULATION.	DURÉE.
»	»	1° 15 oct. à 11h15'	A 11h27'30"	12'30"
15 oct. à 11h40'	10 cc.	2° — à 12h5'	— 12h12'	7'
15 oct. à 11h45'	20 —	3° — à 4h16'	— 4h25'	9'
15 oct. à 11h55'	30 —	4° 16 oct. à 11h45'	— 11h55'	10'
»	»	5° 17 — à 11h10'	— 11h20'	10'
»	»	6° 18 — à 11h50'	— 11h59'	9'
»	»	7° 19 — à 11h45'	— 11h54'30"	9'30"
»	»	8° 20 — à 11h30'	— 11h42'	12'

Examen détaillé du sang.

	GLOBULES ROUGES.	GLOBULES BLANCS.	POLYNUCLÉAIRES.	MONONUCLÉAIRES.	ÉOSINOPHILES.
			P. 100.	P. 100.	P. 100.
1	6 300 000	15 375	74	23 2/3	2 1/3
2	5 750 000	10 500	56 2/3	37	6 1/3
3	6 050 000	14 875	63 2/3	33 1/3	3
4	5 725 000	39 375	58 2/3	37 2/3	3 2/3
5	5 750 000	21 250	74	24	2
6	5 650 000	15 625	82	17 1/3	2/3
7	5 612 500	12 525	65 2/3	31	3 1/3
8	5 982 500	19 125	70	26	4

ébauche d'éosinophilie. Celle-ci n'est jamais très accusée, et fait souvent défaut.

Les globules rouges ne subissent pas, sous l'influence des injections intra-veineuses, de modifications importantes. Nous avons vu que leur nombre semblait parfois diminuer légèrement, et que l'on pouvait, à un moment donné, voir apparaître quelques hématies nucléées.

Action de l'éther en injection sous-cutanée. — Les modifications du sang observées après l'injection sous-cutanée d'éther pur sont comparables à celles que l'on obtient sous l'influence des injections intra-veineuses.

La coagulation est accélérée; mais il faut, pour obtenir cet effet, injecter sous la peau d'un chien de 7 kilogrammes au moins 10 à 20 cc. d'éther sulfurique pur.

En voici quelques exemples : Chez un chien de 8 kilogrammes, on injecte sous la peau, en l'espace d'une heure, 20 cc. d'éther ; la coagulation, qui s'effectuait en huit minutes avant l'expérience, se fait actuellement en cinq minutes. Le temps de coagulation, qui était de douze minutes chez un chien de 7 kilogrammes, est de trois minutes 1/2, dix minutes après avoir injecté une dose de 10 cc. d'éther. Chez un chien de 16kg,500, une dose de 20 cc. d'éther diminue le temps de coagulation de sept à trois minutes. (Voir aussi le protocole III.)

Sous l'influence des mêmes doses, le sang prend un *aspect brunâtre* de plus en plus foncé, et on observe en même temps que le *sérum est teinté.*

L'examen spectroscopique du sang montre que la partie droite du spectre est d'autant plus obscure, que les doses d'éther injectées ont été plus considérables; mais jamais nous n'avons pu voir apparaître d'une façon nette, dans le rouge, la raie caractéristique de la méthémoglobine. Les deux raies de l'oxyhémoglobine sont manifestes.

Nous croyons cependant (par analogie avec ce qui se passe *in vitro* et lors des injections intra-veineuses) que la teinte brûnâtre du sang et l'absorption de la partie droite du spectre sont dues à la présence de méthémoglobine, celle-ci étant en proportion trop faible pour donner le spectre normal de la méthémoglobine (moins de 10 0/0). *Le nombre des globules rouges* ne se modifie pas sensiblement ni d'une façon régulière au cours des injections sous-cutanées. On trouve parfois quelques hématies nucléées.

La formule hémoleucocytaire est considérablement influencée par ces injections. Il se produit tout d'abord une *hypoleucocytose avec mononucléose.* Cette première phase est

très passagère; elle n'est jamais aussi accusée qu'après les injections intraveineuses, et il est nécessaire pour la faire apparaître d'introduire sous la peau au moins 15 à 20 cc. d'éther. L'hypoleucocytose la plus nette que nous ayons observée, s'est produite chez un chien de 8 kilogrammes auquel on a injecté 20 cc. d'éther en l'espace d'une heure. Le nombre des leucocytes qui primitivement était de 9,750 n'était plus alors que de 4,300 (voir aussi, protoc. III). En injectant moins de 10 cc., la phase d'hypoleucocytose fait habituellement défaut.

La seconde phase d'*hyperleucocytose avec polynucléose* se produit rapidement. Déjà une heure après la dernière injection sous-cutanée elle commence à se dessiner. Peu accusée et durant moins de 24 heures avec des doses inférieures à 10 cc., elle est très nette et persiste plusieurs jours après des injections plus considérables. L'éther sulfurique pur introduit sous la peau ne donne guère de réaction inflammatoire locale. Cependant, après des injections de doses assez considérables, on observe souvent un peu de suppuration au point d'injection. Ces résultats correspondent en somme à ceux qu'obtint Winternitz pour d'autres produits médicamenteux. A la polynucléose succède une phase de *mononucléose secondaire*. Celle-ci peut être très accusée; dans un cas, le nombre des leucocytes mononucléaires qui était primitivement de 14 p. 100 atteignit la proportion de 32 p. 100 chez un chien de 8 kilogrammes auquel on avait injecté 10 cc. d'éther (voir aussi le protoc. IV).

Enfin on observe parfois une légère éosinophilie. Nous donnons à titre d'exemple les protocoles de deux de nos expériences (Protoc. III et IV).

On voit donc qu'en injection sous-cutanée l'éther produit les mêmes altérations du sang qu'en injection intraveineuse, à la condition d'injecter des doses suffisantes. Toutefois l'hypoleucocytose primitive est en général moins accusée et plus éphémère; l'hyperleucocytose avec polynucléose et la mononucléose secondaire qui lui succède sont les phases les plus caractéristiques.

Protocole III

Le 9 avril 1906. Chien 7 kilogr. à jeun depuis vingt-quatre heures. Prise de sang à l'artère crurale.

Injection sous-cutanée d'éther sulfurique pur.

INJECTIONS D'ÉTHER.	DOSES INJECTÉES.	PRISES de SANG.	COAGULATION.	DURÉE.
»	»	1° à 3h45'	à 3h53' 1/2	8' 1/2
à 4h3'	1 cc.	2° à 4h10'	à 4h18' 1/2	8' 1/2
à 4h23'	4 cc.	3° à 4h30'	à 4h37'	7'
à 4h45'	12 cc.	4° à 4h50'	à 4h55'	5'
à 5h	20 cc.	5° à 5h5'	à 5h11'	6'
De 5h8' à 5h13'	40 cc.	6° à 5h20'	à 5h24'	4'
»	»	7° à 6 h.	à 6h5'	5'

Examen détaillé du sang.

*	GLOBULES ROUGES.	GLOBULES BLANCS.	POLYNUCLÉAIRES.	MONONUCLÉAIRES.	ÉOSINOPHILES.
			P. 100.	P. 100.	P. 100.
1	5 887 500	13 000	67	32	1
2	5 562 500	11 250	61	37	2
3	5 362 500	8 250	64	35	1
4	4 987 500	7 250	68	31	1
5	5 625 000	6 000	55	44	1
6	5 625 000	4 000	55	44	1
7	5 000 000	11 375	68	31	1

* Ces chiffres correspondent aux prises de sang énoncées plus haut.

Action de l'éther en inhalation. — La narcose par l'éther ne nous a pas paru influencer d'une façon quelconque la coagulation du sang.

Quelle que fût la durée de la narcose, nous n'avons dans aucun cas constaté d'hémolyse ni de méthémoglobinisation.

Le nombre des globules rouges demeure à peu près invariable.

Quel que soit le moment de la narcose où l'on fait les

PROTOCOLE IV

Le 3 octobre 1906. Chien 7kg,800, à jeun depuis dix-huit heures. Prises de sang à une veine de l'oreille.

Injections sous-cutanées d'éther pur.

INJECTIONS D'ÉTHER.	DOSES INJECTÉES.	PRISES de SANG.	COAGULATION.	DURÉE.
»	»	1° à 9h12′	à 9h20′	8′
De 9h15′ à 9h55′	50 cc.	2° à 10h5′ (matin)	à 10h10′	5′
»	»	3° à midi	à 12h9′	9′
»	»	4° à 4h3′ (soir)	à 4h8′30″	5′30″
»	»	5° à 8h40 (soir)	à 8h48′	8′
»	»	6° 4 oct. 11h15′	à 11h25′	10′
»	»	7° 5 oct. 11h30′	à 11h37′	7′
»	»	8° 6 oct. 11h30′	à 11h40′	10′

Examen détaillé du sang.

	GLOBULES ROUGES.	GLOBULES BLANCS.	POLYNUCLÉAIRES.	MONONUCLÉAIRES.	ÉOSINOPHILES.
			P. 100.	P. 100.	P. 100.
1	8 060 000	12 125	65 2/3	22	12 1/3
2	7 775 000	8 250	63 1/3	24 2/3	12
3	7 500 000	14 750	83 2/3	9 2/3	6 2/3
4	8 175 000	17 225	92 1/3	6 1/3	1 1/3
5	8 862 500	28 500	90	9	1
6	7 425 000	22 500	80	16	4
7	7 600 000	20 312	63	30	7
8	7 412 500	11 250	59 1/3	26 2/3	14

prises du sang, jamais on n'obtient la phase d'hypoleucocytose avec mononucléose primitive que l'on observe lors des injections intraveineuses ou sous-cutanées. Ce résultat est peut-être dû à ce que les leucocytes et les parois vasculaires sont moins influencés par l'inhalation d'éther que par les autres modes d'introduction. Ce fait aurait alors pour conséquence que les globules blancs ne se fixeraient pas dans les capillaires et le long des parois des petits vaisseaux.

Après la narcose, survient d'une façon constante une phase de polynucléose avec hyperleucocytose. L'intensité de cette réaction est en général moindre que dans les cas précédents. Puis apparaissent une légère réaction mononucléaire et une éosinophilie habituellement modérée. Toutefois cette dernière peut être très accusée, comme cela s'est produit, par exemple, dans le cas que nous publions.

En somme les réactions sanguines sont moins eomplètes et moins profondes dans la narcose par l'éther qu'à la suite des injections intraveineuses ou sous-cutanées.

Voici, à titre d'exemple, un protocole d'expérience (Protocole V).

En résumé, les modifications du sang survenant sous l'influence de l'éther sont comparables à celles produites par les différents médicaments dont l'action sur le sang a été étudiée.

Il résulte de nos expériences que l'éther se comporte d'une façon différente suivant le mode d'introduction dans l'organisme : l'hypoleucocytose avec mononucléose primitive est surtout marquée lors des injections intraveineuses; cette phase n'existe pas pendant la narcose par l'éther.

L'hyperleucocytose avec polynucléose se rencontre le plus nettement et d'une façon plus prolongée après les injections sous-cutanées. Il en est de même de la mononucléose secondaire.

Après la narcose par l'éther les modifications du sang sont moins accusées que dans les expériences qui précèdent. Nous devons noter que c'est après une narcose prolongée par l'éther, que nous avons observé l'éosinophilie la plus considérable. Enfin les injections intraveineuses et sous-cutanées provoquent certaines altérations du sang qui font défaut si on administre l'éther en inhalation. Les doses d'éther nécessaires pour obtenir ces modifications sont différentes suivant le mode d'administration. L'éther en injection intraveineuse et sous-cutanée active la coagulation. Il y a hémolyse surtout accusée après les injections intraveineuses, et l'examen spectroscopique permet parfois de distinguer la raie caractéristique de la méthémoglobine.

Protocole V

Le 8 octobre 1906. Chien de $8^{kg},700$, à jeun depuis vingt-quatre heures.
Début de la narcose par l'éther à $3^h40'$; cessation de la narcose à $4^h10'$.
Prise de sang à une veine de l'oreille.

PRISES DE SANG.	TEMPS de COAGULATION.	GLOBULES ROUGES.	GLOBULES BLANCS.	POLYNUCLÉAIRES.	MONONUCLÉAIRES.	ÉOSINOPHILES.
				P. 100.	P. 100.	P. 100.
1° le 8 octobre à $3^h32'$..	12'	7 337 500	6 750	65 1/3	23 1/3	11 1/3
2° — 4^h. . .	12'30"	7 575 000	6 875	64 2/3	24 1/3	11
3° — $5^h20'$..	12'	7 650 000	14 000	80	14	6
4° le 9 octobre à $11^h15'$..	13'	8 350 000	13 520	65	21 2/3	13 1/3
5° le 10 — à $11^h15'$..	12'	7 900 000	11 750	56 2/3	21	22 1/3
6° le 12 — à $11^h25'$..	12'30"	7 850 000	7 250	49 2/3	28 1/3	22

BIBLIOGRAPHIE

(1) MEYER et SIEGEN. *Arch. f. pharmacol.*, T. V., p. 127.
(2) BENASSI. *Gazz. degli ospedali e delle clin.*, 1901, n° 21.
(3) THOMAS. *Arch. f. expérim. pathol.*, T. 41. p. 12.
(4) DUNHAM. *Annals of surgery*, sept. 1901.
(5) CHADBOURNE. *Philadelphia méd. Journal*, 18 févr. 1899.
(6) ACHARD et LOEPER. *Soc. de Biologie*, 1901, p. 217.
(7) BEZANÇON et LABBÉ. *Traité d'hématologie*, p. 624.
(8) HEINZ, *Handbuch der experiment. Pathol. und Pharmakol.*, T. I, p. 449
(9) STASSANO et BILLON. Contribution à la connaissance de l'action de la lécithine sur les leucocytes. *Soc. de Biologie*, 1902, p. 167.
(10) LÖWIT. *Studien z. Phys. und Path. des Blutes*, 1892.
(11) HEINZ, *Loc. cit.*
(12) NOLF. *Archives internationales de Physiol.* T. I., p. 242.
(13) BEZANÇON et LABBÉ. *Id.*, p. 602.
(14) ACHARD et LOEPER. *Loc. cit.*
(15) R. WINTERNITZ, *Arch. f. expériment. Pathol.* 1895, p. 77.

IV

INFLUENCE DE LA SACCHARINE SUR LA DIGESTION PEPTIQUE

PAR MM.

H. ROGER et **M. GARNIER**
Professeur à la Faculté de médecine. Médecin des hôpitaux.

La saccharine possède une saveur sucrée qui a permis de l'utiliser pour la préparation de certains mets et surtout des conserves. Elle sert encore à édulcorer les boissons ou les aliments des diabétiques. Son pouvoir antiputride semble ajouter aux avantages de son emploi. Mais il faut reconnaître que ses propriétés organoleptiques ne sont guère comparables à celles du sucre. Sa saveur est âcre et peu agréable. Les animaux ne s'y laissent pas prendre. Les abeilles, si friandes de tout ce qui est sucré, ne touchent jamais à la saccharine.

Cette substance est dépourvue de tout pouvoir alimentaire et, ce qui est plus grave, est souvent mal supportée. Elle ne tarde pas à provoquer des troubles digestifs, de l'inappétence, des douleurs gastriques, de la diarrhée. D'après Petschek et Zerner et d'après Torsellini, ces effets fâcheux seraient dus à l'acidité du produit. Aussi, a-t-on pris l'habitude, quand on la prescrit aux diabétiques, d'alcaliniser la saccharine avec du bicarbonate de soude, ce qui a encore l'avantage de la rendre plus soluble.

On admet que la saccharine s'oppose aux fermentations

microbiennes : elle entraverait également l'action des ferments digestifs. D'après Aducco et Mosso, cette influence serait réelle, mais peu marquée, au moins pour le suc gastrique. Une dose de 0,16 à 0,32 p. 100 ralentit une digestion artificielle ; une dose de 0,0064 reste sans influence.

En étudiant l'action exercée par la saccharine sur la digestion peptique, nous avons pu faire quelques constatations assez inattendues.

Nous avons reconnu tout d'abord que la saccharine est capable d'activer un liquide peptique parfaitement neutre. Ce résultat ne doit pas trop nous surprendre. La saccharine possède une réaction acide. C'est un dérivé de l'acide benzoïque $C^6H^5.CO^2H$ ou plutôt de l'orthosulfamide de l'acide benzoïque. Ce corps peu stable perd facilement une molécule d'eau et se transforme en un anhydride interne à fonction imide :

$$C^6H^4\left\langle\begin{matrix}CO.OH\\ SO^2.AzH^2\end{matrix}\right. - H^2O = C^6H^4\left\langle\begin{matrix}CO\\ SO^2\end{matrix}\right\rangle AzH.$$

Acide orthosulfamidobenzoïque. — Anhydride orthosulfamidobenzoïque (saccharine).

La saccharine est une poudre blanche, peu soluble. Les auteurs admettent qu'à la température de 15°, la solubilité est de 0,24 p. 100 et à l'ébullition de 3,92. Nos expériences de digestion artificielle ont toujours été faites dans une étuve à 37° ; nous avons reconnu que dans ces conditions la solubilité est de 0,38 p. 100.

La solution ainsi obtenue est nettement acide. Si nous voulons comparer cette acidité à celle de l'acide chlorhydrique, nous trouvons qu'une partie de saccharine équivaut à 0,194 HCl et, réciproquement, une partie HCl est égale à 5,013 de saccharine. Le titrage de l'acidité conduit à des résultats qui cadrent parfaitement avec les données fournies par le calcul, d'après la constitution chimique des deux corps.

Ces remarques préliminaires nous permettront de déterminer si les effets de la saccharine dépendent simplement de sa fonction acide et si ce corps, pour un même degré d'acidité, est aussi actif que l'acide chlorhydrique.

Pour apprécier l'action digestive de nos liquides nous avons utilisé des tubes de Mette contenant de l'ovalbumine coagulée à 82°. Dans des flacons renfermant chacun 5 cc. du liquide digestif on introduisait deux tubes de Mette. Les chiffres donnés dans nos tableaux représentent le résultat total, c'est-à-dire la somme des quatre surfaces attaquées par le suc gastrique.

La pepsine utilisée a été purifiée par une dialyse prolongée. Il est indispensable pour des recherches de ce genre qu'elle soit dépourvue de sels et parfaitement neutre. La quantité de pepsine employée a varié, suivant une progression géométrique, de 1 à 32 p. 1 000, ces doses se rapportant au produit brut pesé avant la dialyse. La quantité de saccharine a varié de 1 à 8 p. 1 000; à 4 p. 1 000 la dissolution n'est pas complète; à 8 p. 1 000, il reste au fond du vase un assez abondant dépôt. Enfin, nous avons toujours fait une série comparative avec des liquides additionnés d'acide chlorhydrique.

Voici, à titre d'exemple, une de nos expériences. Nous donnons les résultats obtenus après 24 heures et après 48 heures de digestion [1].

	24 heures.						48 heures.					
Pepsine.	1	2	4	8	16	32	1	2	4	8	16	32
Saccharine. 1	2	2	1,5	2	2	4	4	4	4	8	8	13
— 2	2	5	5,5	6	7	8	2,5	8	10	13	15	17
— 4	2	3	7	7,5	12	12	3	3	10	11	18	20
— 8	1	2,5	5	7,5	10,5	13	1	3,5	6	12	14	22
HCl. . . . 0,31	9	12	11	11	9	7	13,5	15	15,5	17	13	13
— 0,62	20	21	24	26	20	13,5	38	38	39	33	31	32
— 1,25	35	41	T	T	T	22	T	T	T	T	T	40
— 2,5	15	15	12	18	18	36	18	18	15	20	19	40
— 5	6	7	7,5	10	11	14	6	7	8	10	11	15

La liquéfaction n'est pas toujours aussi marquée que

1. Rappelons que les chiffres indiquent la liquéfaction de quatre surfaces d'albumine; ils sont exprimés en millimètres. Quand les deux tubes qui ont chacun 22 millimètres sont complètement digérés nous mettons la lettre T.

dans la série que nous rapportons. Il y a de grandes variations qui semblent en rapport avec le pouvoir digestif de la pepsine utilisée. Dans un cas, par exemple, la liquéfaction de l'albumine n'a commencé qu'après un contact de 48 heures. Malgré la diversité des chiffres relevés, la marche du processus affecte toujours les mêmes caractères et obéit aux mêmes lois.

De cette première série d'expériences, nous pouvons déjà tirer quelques conclusions.

Pour un même degré d'acidité, HCl est plus actif que la saccharine. Ce résultat ne doit pas surprendre, l'acide chlorhydrique possède véritablement une action spécifique.

Une forte dose de saccharine peut agir plus efficacement qu'une faible dose d'acide, mais c'est à la condition de se trouver en présence d'une grande quantité de pepsine

Contrairement à ce que nous avons observé avec l'acide chlorhydrique[1], un excès de ferment n'entrave pas la liquéfaction. Dans toutes nos expériences, c'est avec 32 p. 1000 de pepsine que nous avons obtenu les meilleurs résultats.

La liquéfaction augmente avec la teneur en saccharine. Cependant un excès de cette substance semble défavorable au moins pour les faibles doses de pepsine; le résultat n'est pas absolument constant. En tout cas, le taux de 4 p. 1000 étant toujours le plus actif, on peut conclure que ce sont les solutions saturées de saccharine qui produisent les meilleurs effets.

Quand à une solution de pepsine on ajoute à la fois de la saccharine et de l'acide chlorhydrique on arrive à des résultats assez curieux. D'une façon générale on peut dire que la saccharine entrave la digestion, du moins pour des quantités moyennes d'acide ou de pepsine. Aux doses extrêmes les effets sont différents. C'est ce qu'on pourra facilement saisir en parcourant le tableau suivant. Nous y donnons les résultats obtenus par un contact de 48 heures. Les chiffres

1. Roger et Garnier. Recherches sur la digestion peptique. Influence des variations simultanées de la pepsine et de l'acide chlorhydrique (*Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*, 15 février 1907).

les plus faibles sont fournis par la saccharine seule, les plus forts par l'acide chlorhydrique pur. Il y a cependant quelques exceptions. Ainsi quand la quantité d'acide est peu élevée, qu'elle ne dépasse pas 0,31 p. 1000, la saccharine favorise la digestion. C'est du moins ce qui a lieu avec un excès de pepsine. Il semble que la saccharine active le ferment inutilisé ou tout au moins l'empêche d'entraver le processus pepto-chlorhydrique. Il en résulte que les chiffres indiquant la digestion vont en croissant régulièrement à mesure que la quantité de pepsine augmente : la chute qu'on observe sous l'influence d'un excès de ferment ne se produit plus et la courbe prend le caractère régulièrement ascendant, comme lorsqu'on utilise la saccharine pure.

	Pepsine.	1	2	4	8	16	32	Total.
Saccharine :	1	1	2	3	3	5	6	20
	2	2	3	5	6,5	6	6	24,5
	4	2	4	6	7	8	8,5	35,5
	8	2	3	4	7,5	9,5	13	39
Saccharine :	0,31	6	8	9	12	10	7	52
	0,62	20	23	38	T	23	21	>169
	1,25	35	T	T	T	T	T	>255
	2,5	29	T	T	T	T	T	>249
	5	17	20	28	T	T	T	>197
Saccharine : 1; HCl	0,31	3	6	9	15	15	11,5	59,5
	0,62	10	11	17	20	27	21	106
	1,25	21	28	T	T	T	30	>211
	2,5	21	26	T	T	T	T	>223
	5	13	20	24	34	T	T	>179
HCl : 2; HCl	0,31	4	8	13	14	16	14	69
	0,62	6	10	12	17	23	25	93
	1,25	11	16	20	29	35	40	151
	2,5	16	23	35	T	T	T	>206
	5	12	17	23	29	35	T	>160
Saccharine : 4; HCl	0,31	4	10	11	14	18	20	77
	0,62	6	12	13	18	21	22	92
	1,25	9	14	17	27	27	28	122
	2,5	12	20	25	36	T	T	>181
	5	14	15	19	27	34	T	>153
Saccharine : 8; HCl	0,31	3	6	9	13	17	17	65
	0,62	4	7	10	13	17	20	71
	1,25	6	10	13	20	24	25	98
	2,5	11	18	23	28	38	T	>162
	5	12	15	21	25	31	T	>148

Alors même qu'on dépasse son degré de solubilité, la

saccharine continue à agir : ajoutée dans la proportion de 8 p. 1000, elle exerce une action plus défavorable qu'au taux de 4 p. 1000 et pourtant sa solubilité, on se le rappelle, ne dépasse pas 3,8. Il faut ajouter cependant que la présence de la pepsine favorise la dissolution.

En totalisant les résultats, on obtient des chiffres qui mettent parfaitement en évidence l'influence des variations simultanées de saccharine et d'acide. La dernière colonne du tableau nous semble fort démonstrative. Rapportons les chiffres qui s'y trouvent à une même unité. En représentant par 100 le pouvoir digestif des solutions chlorhydro-peptiques pures, nous obtenons les résultats suivants :

	HCl	0,31		0,62		1,25		2,5		5	
Saccharine :	0	100		100		100		100		100	
	1	114		62		82		89		90	
	2	132	129	55	53	36	45	82	76	81	80
	4	148		54		36		72		77	
	8	125		42		27		64		75	

Nous ne saurions trop faire remarquer que nos résultats n'ont pas une valeur absolue. On observe de très grandes variations dans les chiffres que fournissent deux expériences faites dans des conditions, en apparence identiques. Seul le sens des phénomènes reste le même. C'est ainsi que la saccharine favorise l'action de faibles doses d'acide chlorhydrique, au moins quand on emploie un excès de ferment; elle les favorise plus ou moins, mais elle les favorise toujours. Pour des quantités faibles ou moyennes, son influence est défavorable. Quand on augmente l'acidité, on constate que la saccharine entrave constamment la liquéfaction de l'albumine. Dans l'expérience que nous rapportons, l'effet le plus marqué a été obtenu avec la dose d'acide la plus favorable, 1,25 p. 1000.

Puisque la saccharine favorise l'action d'une faible dose d'acide, au moins quand on ajoute un excès de ferment, il est intéressant de rechercher ce qui va se produire quand on utilise des quantités minimes d'acide chlorhydrique. Le

tableau suivant indique les résultats obtenus dans ces conditions : l'expérience avait duré 48 heures.

Pepsine.		1	2	4	8	16	32	Total.
HCl	0,03	0	0	0	0,5	0,5	0,5	1,5
	0,07	0	0	0,5	0,5	0,5	0,5	2
	0,15	2	4	4	4,5	5	6	25,5
Saccharine	1	0,5	0,5	0,5	1	4	4	9,5
	2	2	4	4,5	4,5	5	5	25
	4	1,5	4	5	8	8	8,5	35
Saccharine 1 ; HCl	0,03	1,5	2	2	2	3	5	15,5
	0,07	2,5	3	3	3	5	7	23,5
	0,15	2,5	5	8	7	8	8,5	39
Saccharine 2 ; HCl	0,03	2	4,5	5	3	3,5	6	24
	0,07	1,5	5	5	6,5	5	7	30
	0,15	3	5	7,5	7	6,5	5	34
Saccharine 4 : HCl	0,03	1,5	2	5	7,5	9	6	31
	0,07	2	3,5	6,5	8	8	7	35
	0,15	2	4	6	9	10	7	38

Il est facile de constater qu'en règle générale, une faible dose d'acide par elle-même à peu près inactive, 0,03 ou 0,07 p. 1000, renforce nettement l'action de la saccharine. Cette influence est d'autant plus manifeste que la dose de saccharine est plus faible ; quand la proportion atteint 4 p. 1.000, les effets sont peu marqués ou nuls. Si la teneur en acide est de 0,15 p. 1000, l'appréciation des résultats est plus délicate, parce que l'acide active déjà très énergiquement le ferment. Quand la proportion de saccharine est de 1 p. 1000, la quantité d'albumine liquéfiée est un peu supérieure à la somme des effets dus à chacune des deux substances activantes ; pour 2 ou 4 de saccharine, elle lui est notablement inférieure.

Nous avons constaté encore, au cours de nos recherches, que le pouvoir antiseptique de la saccharine est assez faible. Les liquides peptiques additionnés de cette substance sont facilement envahis par les bactéries et les moisissures. L'infection est d'autant plus rapide que la teneur en pepsine est plus élevée.

Les expériences que nous avons rapportées établissent que la saccharine peut activer une pepsine parfaitement neutre. Cet effet est vraisemblablement en rapport avec la

fonction acide du produit. Par suite de considérations théoriques qu'il est inutile de rapporter, nous avons essayé d'activer la pepsine avec des corps dépourvus d'acidité; jusqu'ici toutes nos tentatives ont échoué.

A poids égal, la saccharine est 5 fois moins acide que l'acide chlorhydrique; son pouvoir digestif, pour un même degré d'acidité, est de beaucoup inférieur au pouvoir de l'acide chlorhydrique.

Contrairement à ce qui a lieu avec l'acide chlorhydrique, un excès de pepsine n'entrave pas l'action favorable de la saccharine.

Les effets de la saccharine et de l'acide s'ajoutent quand les doses d'acide sont très faibles, quand elles sont fortes la saccharine entrave la digestion chlorhydro-peptique. Cependant elle est capable d'exercer une influence favorable : c'est lorsqu'elle se trouve en contact avec un excès de ferment.

Malgré son action sur la pepsine, la saccharine ne peut être considérée comme un adjuvant de la digestion chlorhydrique, elle ne pourrait être utile que dans les cas d'hypochlorhydrie, très marquée. Nos recherches ne comportent pas d'applications pratiques. Elles ne peuvent servir qu'à éclairer quelques points ressortissant à la digestion peptique.

V

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA DYSENTERIE AMIBIENNE

PAR

M. Ch. DOPTER
Médecin-major de 2e classe,
Professeur agrégé au Val-de-Grâce.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE ET D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU VAL-DE-GRÂCE)

(PLANCHES XIII A XV)

Différente de la dysenterie bacillaire par sa cause étiologique, la dysenterie amibienne s'en sépare encore par son anatomie pathologique. L'aspect et la pathogénie des lésions qui la produisent contribuent à l'individualiser nettement de la forme précédente.

L'étude en a été déjà esquissée à grands traits dans plusieurs travaux qui eurent pour objectif principal de démontrer le rôle pathogène de l'amibe dysentérique. Councilman et Lafleur[1], Kruse et Pasquale[2], Harris[3], Jürgens, etc., établirent les données anatomo-pathologiques essentielles de cette infection. Woolley et Musgrave[4], Kartulis[5] les complétèrent dans des mémoires récents; mais certains points restés obscurs réclament une description nouvelle.

1. Councilman et Lafleur, *The John Hopkins Hospital Reports*, 1891, p. 395.
2. Kruse et Pasquale, *Zeitsch. f. Hyg.*, Bd. XVI, 1894, n° 1.
3. Harris, *Am. Journal m. Sc. Philadelphie*, 1898, p. 384-415.
4. Woolley et Musgrave, *Manille*. Juin, 1905.
5. Kartulis in Traité de Kolle et Wassermann, 1906.

Comme dans l'étude de la dysenterie bacillaire[1], les divers organes seront envisagés séparément en commençant par le gros intestin, où se concentrent la plupart des altérations.

ALTÉRATIONS DU GROS INTESTIN

D'une façon générale, les modifications pathologiques engendrées par la dysenterie amibienne ne revêtent pas un caractère d'acuité aussi accusé que dans la dysenterie bacillaire : on sait d'ailleurs que ses symptômes cliniques sont ceux d'une affection à début lent, insidieux et à marche essentiellement chronique. Néanmoins, des épisodes aigus ou seulement subaigus se greffent de temps à autre sur le fond de chronicité habituelle. Aussi ne doit-on pas être surpris de trouver au niveau du gros intestin un mélange d'altérations anciennes ou récentes; l'importance respective de chacune d'elles varie suivant les cas. On ne saurait donc, comme dans la dysenterie bacillaire, faire une distinction nette et précise entre une dysenterie aiguë et un dysenterie chronique, et la même description d'ensemble semble convenir à tous les cas.

D'autre part, comme dans la dysenterie bacillaire, on a décrit des lésions gangréneuses comme appartenant en propre au processus dysentérique dont elles détermineraient une variété particulière. Les mêmes raisons invoquées dans le mémoire précédent trouvent leur place dans cette étude : ces altérations secondaires sont signalées à part.

ALTÉRATIONS DYSENTÉRIQUES DU GROS INTESTIN

Aspect macroscopique. — Les lésions peuvent atteindre tout le gros intestin depuis la valvule de Bauhin jusqu'au rectum inclusivement. Elle peuvent ne siéger qu'en des portions assez limitées de tout ce tractus intestinal. Woolley et Musgrave établissent par des chiffres assez éloquents la fréquence relative avec laquelle les divers segments du gros intestin sont respectivement intéressés. Sur 100 autopsies, ils montrent que dans 72 cas, l'envahissement du gros intestin est total; dans

1. Dopter *Archives de Méd. Expérimentale*, Juin 1907.

18 cas, le cæcum est intéressé avec le côlon ascendant; dans 9 cas, le côlon descendant, l'S sigmoïde et le rectum sont atteints simultanément; dans 1 cas, le côlon transverse seul est atteint.

Il ressort de ces constatations que le plus souvent le gros intestin entier est envahi par les lésions dysentériques.

Au premier degré des altérations, sur un espace très limité, l'intestin est épaissi, œdématié; la muqueuse est tuméfiée, boursouflée, légèrement congestive; elle peut être le siège de petites ecchymoses. Sur ce fond d'hyperémie, un piqueté hémorragique prend naissance; on note de la psorentérie. Une observation attentive à la loupe montre des érosions très minimes, superficielles. Cette période initiale est encore marquée par la présence de surélevures, de véritables *verrucosités*. Souvent très petites, du volume d'un grain de mil, elles peuvent acquérir celui d'un pois; en leur sommet ou sur un côté, se montre un point jaunâtre parfois rougeâtre, un peu déprimé, entouré le plus souvent d'une mince auréole congestive. Au niveau des surélevures les plus accusées, le point central cache souvent un orifice, où peut s'introduire dans la profondeur un crin ou un très fin stylet, ramenant des parcelles de tissu purulent, ou faisant perler à la surface un liquide louche. La coupe d'une de ces productions permettra parfois d'observer dans la profondeur une sorte d'abcès microscopique en continuité directe avec les orifices signalés. Ces nodosités siègent de préférence au niveau des replis de l'intestin; elles peuvent occuper les régions ecchymotiques ou des portions saines en apparence; elles sont rarement confluentes.

A côté de ces lésions, correspondant alors à un degré plus avancé, des *ulcérations* de dimensions variables prennent naissance.

Leur fond est gris jaunâtre; même petites, elles sont profondes et semblent s'enfoncer directement dans la sous-muqueuse; les bords sont un peu tuméfiés, déchiquetés ou bien taillés comme à l'emporte-pièce, de plus ils sont décollés; un stylet les soulève aisément. Parfois, sur une très faible étendue, il est vrai, ces bords peuvent être recouverts

d'un exsudat diphtéroïde, mais ce dernier n'acquiert pas l'étendue qu'il prend dans la dysenterie bacillaire; on le voit tapisser parfois le fond des pertes de substance.

Ces dernières peuvent se montrer grosses comme une lentille, mais leurs dimensions s'accroissent rapidement au point de prendre le volume d'une pièce de 50 centimes à 1 franc. S'il en est de voisines, elles peuvent se confondre en une seule : leur fond est alors irrégulier, recouvert de tissu effiloché, constitué par des débris de sous-muqueuse, souvent de musculeuse. Un piqueté hémorrhagique, voire même de petites hémorrhagies peuvent se faire jour sur ce fond.

Dans les régions où ce processus ulcéreux poursuit son évolution, les parois intestinales sont toujours épaisses, œdémateuses, principalement au niveau de la sous-muqueuse.

On conçoit aisément que des lésions aussi profondes soient difficilement réparables ; aussi passent-elles habituellement à l'état chronique. En ce cas l'intestin est moins hyperémié, moins congestif; parfois même sa surface est pâle avec des plaques ardoisées; les ulcères présentent toujours des bords décollés, mais se fronçant légèrement; la sous-muqueuse est moins œdématiée, son tissu s'est densifié; à la coupe, la paroi intestinale crie sous le scalpel ; en certaines régions même, le tissu fibreux a pris une extension énorme au point de produire des rétractions, des rétrécissements qui contrastent avec des dilatations situées immédiatement en amont. Le gros intestin se transforme en un tube rigide, d'où l'appellation habituelle d'« intestin en zinc ». Enfin, à côté des ulcères se voient des plaques déprimées, froncées, dures, grisâtres ou ardoisées, qui correspondent à des cicatrices d'anciens ulcères.

Tel est, d'une façon générale, l'aspect des lésions élémentaires de la dysenterie amibienne. Mais ces altérations ne se répartissent pas d'une façon égale sur tous les segments de l'intestin. On trouve côte à côte, ou inégalement mêlés les uns près des autres, des segments sains, des segments où les ulcères sont rares et distants les uns des autres, d'autres où ils sont confluents. De plus, même dans les cas les plus

chroniques, à côté des altérations les plus anciennes, se rencontrent, greffés même sur ces dernières, des désordres de date récente.

En un mot, dans la dysenterie amibienne, les lésions du gros intestin « sont à diverses périodes de leur développement : eschares récentes, ulcères en voie de progrès ou de réparation, cicatrices, d'où l'on peut induire que l'éruption intestinale s'est faite par poussées successives et que la marche de la dysenterie chronique, comme l'indique la clinique, est plutôt paroxystique que continue. » (Kelsch et Kiener [1].)

Signalons qu'en certains cas de dysenterie même très ancienne, les désordres du gros intestin peuvent être réduits à leur minimum : sur toute l'étendue de l'organe, on ne rencontre qu'un *ulcère solitaire*, habituellement large, à contours irréguliers, festonnés, résultant sans doute de la réunion de plusieurs ulcères. Parfois cette ulcération est entourée d'autres plus petites, ou de cicatrices « qui permettent de penser que les ulcères se sont développés successivement ». Habituellement, ces phénomènes sont torpides, et ne s'accompagnent d'aucune réaction congestive périphérique.

Étude histologique. — Comme dans la dysenterie bacillaire, les altérations histologiques de la dysenterie amibienne peuvent être rapportées aux trois stades suivants :

1° Stade d'inflammation catarrhale :

2° Stade préulcératif.

3° Stade ulcératif.

Stade d'inflammation catarrhale

De prime abord, la période inflammatoire initiale paraît calquée sur celle qui se montre au début de la dysenterie bacillaire; quelques différences cependant doivent être signalées.

Lésions de la muqueuse. — La presque totalité des altérations siègent au niveau de la muqueuse. Sur une minime étendue, la muqueuse est élargie, les glandes sont défor-

1. Kelsch et Kiener. *Maladies des pays chauds*, p. 15.

mées, leur architecture bouleversée, leur parallélisme détruit; elles se coudent, se dilatent, se rétrécissent sous l'influence du développement exagéré du tissu interstitiel (fig. 1).

L'épithélium glandulaire est en état de prolifération

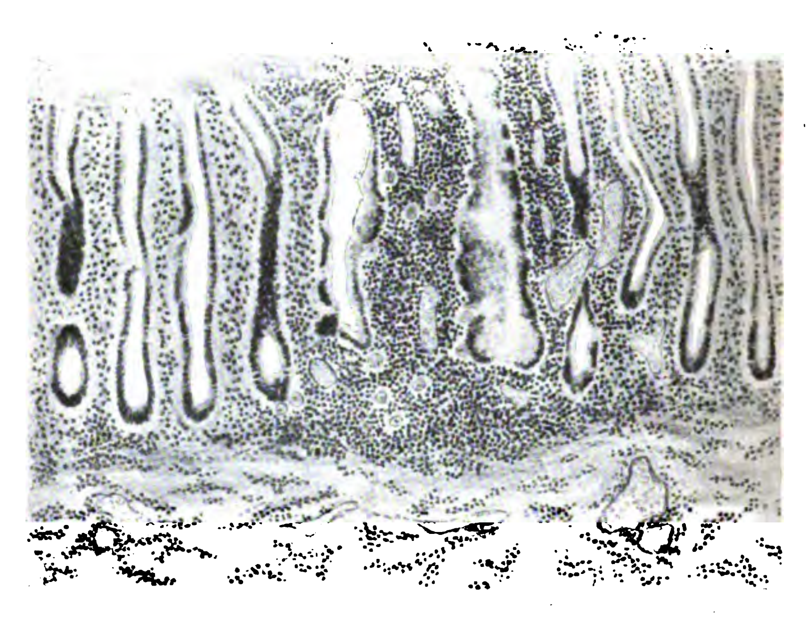


Fig. 1. — Stade d'inflammation catarrhale. Sur un espace très limité, la muqueuse montre l'infiltration du tissu interstitiel, et l'hyperactivité glandulaire. Au milieu des éléments migrateurs, on constate la présence d'amibes, Quelques-unes de celles-ci abordent les glandes en perforant la membrane basale: d'autres se sont insinuées entre l'épithélium glandulaire et la membrane basale.

(Verick. Obj. 2. Oc. 2).

et d'hypersécrétion muqueuse; les culs-de-sac et les canaux sont comblés par les boules de mucus.

Le tissu interstitiel est envahi par une accumulation énorme de cellules migratrices; il est épaissi, œdémateux; les capillaires sont congestionnés, très dilatés, à tel point qu'ils arrivent à se rompre et donnent lieu à des hémorragies, en foyer ou en nappe.

Intenses au niveau de la région centrale de la zone

atteinte, ces phénomènes inflammatoires s'atténuent sur ses confins.

Au milieu de ces désordres, on remarque la présence de cellules volumineuses, à contour habituellement circulaire; leur protoplasma est vacuolaire, le noyau est petit, mal teinté par l'hématéine; quand on emploie le procédé de Mallory et Wright[1] il prend une teinte rouge violacée, alors que le protoplasma est bleuté; ce sont des *amibes dysentériques*. Ces amibes sont perceptibles *dans la gangue interstitielle* où elles ont pénétré après avoir franchi la barrière épithéliale qui tapisse la muqueuse [2]; elles s'enfoncent vers les couches les plus profondes de cette tunique; entre temps elles peuvent aborder les glandes de Lieberkühn par leur membrane basale, la perforent, puis se logent entre cette dernière et l'épithélium, qu'elles repoussent et détruisent progressivement pour envahir ensuite la cavité glandulaire (fig. 2).

Relevons ici d'une façon spéciale le parallélisme remarquable entre les lésions expérimentales et les altérations de l'intestin humain. Ici, comme chez le chat, atteint de dysenterie provoquée par injection intrarectale de selles dysentériques, l'amibe ne pénètre pas directement par les orifices

1. Voici la technique de ce procédé :

Les pièces doivent être fixées dans l'alcool; la coloration ne réussit pas si elles sont fixées dans le sublimé acétique.

1° Colorer avec la thionine saturée pendant 10 à 20 minutes.

2° Plonger la préparation dans un bain d'acide oxalique à 1 ou 2 p. 100 pendant 30 secondes. La différenciation s'opère. La suivre au microscope, passer au temps suivant dès que le noyau des amibes est violet.

3° Achever la différenciation et déshydrater par l'alcool absolu.

4° Éclaircir au xylol. Monter au baume.

Par ce procédé, tous les éléments cellulaires de la coupe, y compris le noyau, sont colorés en bleu; seuls les noyaux des amibes sont colorés en rouge violacé; leur protoplasma est bleu clair. La répartition des parasites dans les coupes devient très aisée à percevoir et leurs rapports avec les lésions s'observent très facilement. Cette méthode contribue en outre à établir nettement que les figures représentant les amibes ne sont pas dues à des cellules humaines modifiées (Babès), ce qui engagea longtemps les auteurs à refuser de voir dans l'amibe l'agent pathogène de cette variété de dysenterie.

Woolley et Musgrave recommandent le colorant de Borrel : 1° Solution aqueuse saturée de rouge magenta; 2° solution aqueuse saturée d'acide picrique; 3° solution aqueuse saturée de carmin et indigo.

On peut encore avantageusement employer la méthode de Van Gieson.

2. Dopter, *Annales de l'Institut Pasteur*, Juillet 1905.

glandulaires; la chasse muqueuse considérable qui s'effectue en protège l'accès : *l'amibe chemine dans les espaces con-*

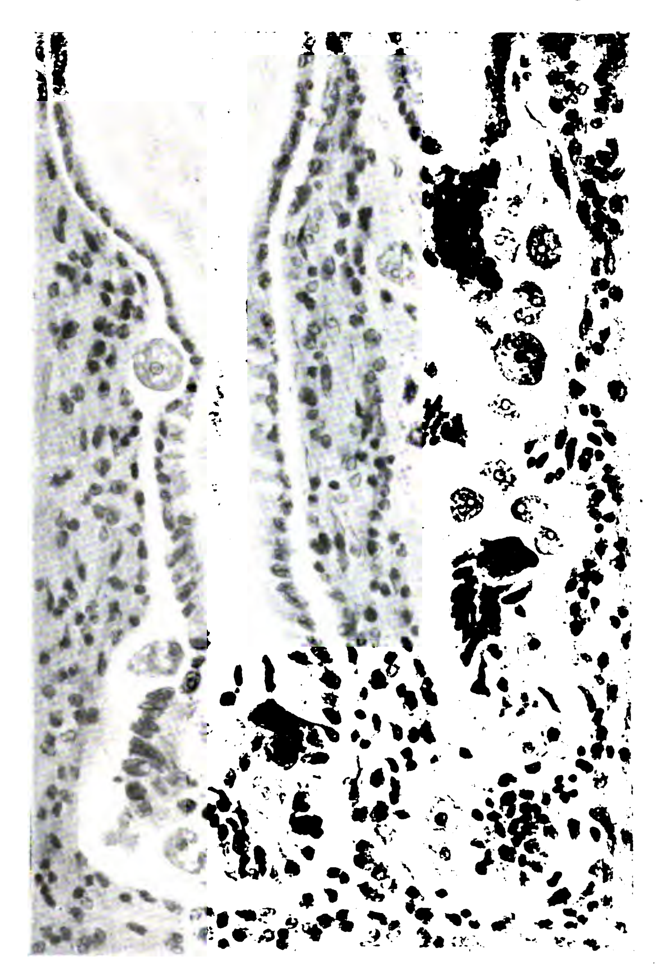


Fig. 2. — Envahissement des culs-de-sac glandulaires par les amibes dysentériques. Destruction de l'épithélium par les parasites.
(Verick. Obj. 8. Oc. 2).

jonctifs interglandulaires, et ne s'engage dans les glandes que secondairement.

Dans ce tissu inflammatoire, l'amibe s'entoure d'une zone claire où des cellules nécrosées sont perceptibles.

Lésions de la sous-muqueuse. — La sous-muqueuse parti-

cipe à cette phlogose, mais d'une façon minime; elle est un peu élargie, légèrement œdématiée; le tissu conjonctif qui la constitue est infiltré de cellules migratrices disséminées; les vaisseaux sont congestionnés, surtout dans la zone de Döllinger. Les follicules clos sont hypertrophiés et montrent une multiplication assez considérable de leurs éléments; beaucoup de ces derniers font irruption vers la muqueuse, et contribuent à exagérer l'infiltration dont elle est le siège. Quand ils sont proches de la région où la muqueuse présente les lésions ci-dessus signalées, ils peuvent être envahis par des amibes (fig. 5). Il existe là une attirance assez élective, car à cette période, dans la sous-muqueuse, l'amibe est absente.

La *muscularis mucosæ* est intacte, mais envahie souvent par une assez grande quantité d'éléments migrateurs.

Les tuniques musculeuse, sous-péritonéale et péritonéale sont indemnes.

Ainsi donc cette phase initiale est assez analogue au point de vue histologique à la phase correspondante observée dans la dysenterie bacillaire; elle en diffère cependant par deux points essentiels :

1° Elle occupe un territoire extrêmement limité de la muqueuse au lieu que, dans l'autre forme, elle intéresse des espaces très étendus.

2° Elle est directement liée à l'existence et à la pénétration des amibes dans cette membrane.

Stade préulcératif

Des phénomènes nécrotiques, puis des abcès ne tardent pas à se produire au milieu du tissu réactionnel précédent. Ils préparent l'ulcération future.

Lésions de la muqueuse. — Le début de ces nouveaux désordres se montre exclusivement dans la région envahie par les amibes; les glandes de Lieberkühn entrent dans une phase régressive; leurs cellules épithéliales s'aplatissent, leur protoplasma devient sombre, granuleux, puis s'effrite; elles se disjoignent et se détachent de la membrane basale. Dans

certaines d'entre elles, les amibes ont fait irruption; la destruction de l'épithélium est dès lors plus complète.

Le tissu interstitiel subit aussi cette nécrobiose; les nombreuses cellules migratrices dont il est infiltré se mortifient sur place, et les mailles conjonctives ne sont plus com-

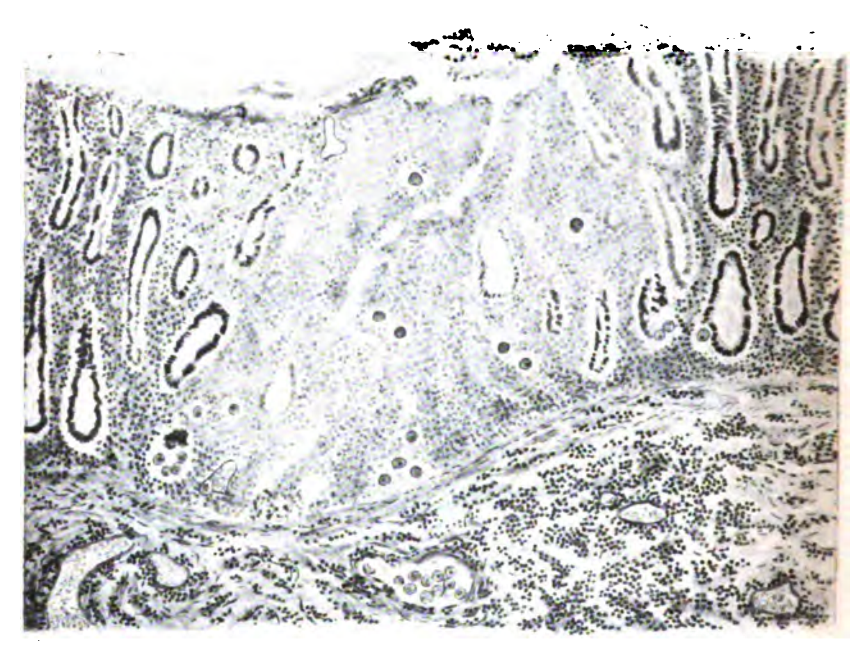


Fig. 3. — Stade de nécrose (préulcératif). Sur une portion très limitée, la muqueuse a subi la nécrose totale des glandes et du tissu interstitiel. A leur place, siège un tissu mortifié amorphe, granuleux, presque incolore. Des amibes dysentériques y pullulent. Sur les bords de cette zone, la muqueuse montre de l'inflammation catarrhale. Des amibes ont traversé la m. mucosæ; elles occupent la lumière d'un vaisseau de la sous-muqueuse. (Verick. Obj. 2. Oc. 2).

blées que par des débris amorphes, granuleux, au milieu desquels des blocs vitreux homogènes sont perceptibles; es parois vasculaires deviennent vitreuses et friables.

Ces altérations s'effectuent progressivement, pour aboutir à une nécrose totale, telle que la figure 3 le démontre :

Enclavé dans une zone inflammatoire, un espace clair se dégage, montrant un tissu grenu, constitué par des éléments nécrosés, presque totalement détruits. C'est à peine

si de temps à autre on constate un vestige de glande. De plus, ce tissu se fendille; des fissures le parcourent même assez profondément; la surface, souvent plus atteinte, devient friable et s'effrite pour donner lieu déjà à une perte de substance en cuvette, à une érosion que l'examen macroscopique nous a déjà fait percevoir. On a devant les yeux l'image de la nécrose sèche, ou nécrose de coagulation.

Au milieu de ce tissu mortifié, les amibes sont perceptibles, soit isolées, soit en amas; elles poursuivent leur route dans la profondeur, où elles atteignent déjà la *muscularis mucosæ*.

Lésions de la sous-muqueuse. — Jusqu'alors la muqueuse était le siège de la presque totalité des altérations; plus tard, quand les amibes font irruption dans la sous-muqueuse, cette dernière présente aussi des réactions, analogues aux précédentes, mais infiniment plus étendues. On observe tout d'abord une congestion généralisée qui se fait sentir localement et à distance; les mailles conjonctives sont infiltrées par un liquide œdémateux abondant qui amène un épaississement marqué de cette tunique; de nombreuses cellules migratrices y sont disséminées. Mais bientôt dans les portions qui environnent directement les amibes, le tissu ainsi infiltré perd sa colorabilité, ses éléments deviennent granuleux, flous, indistincts; les parois vasculaires sont vitreuses. Il n'est bientôt plus figuré que par une masse amorphe sillonnée par un réticulum très délicat. Ce réseau constitué par de la fibrine coagulée, ne comprend dans ses mailles que des cellules mortifiées et des amibes parfois innombrables; en un mot, on retrouve ici encore la nécrose de coagulation. Celle-ci se montre soit sous forme de foyers limités, soit sous forme de nappes plus ou moins étendues, qui s'étalent en largeur sous la muqueuse. Ces foyers ou ces nappes sont en continuité directe avec la bande étroite de nécrose dont la muqueuse est le siège: dans leur ensemble, ils rappellent la configuration générale du bouton de chemise.

Enfin, la formation de ces altérations s'accompagne à leur périphérie de phénomènes réactionnels parfois intenses;

les leucocytes affluent et forment une couche périphérique dense, véritable membrane pyogénique.

La région nécrosée ne tarde d'ailleurs pas à subir une fonte générale, et l'on assiste à la formation d'un véritable *abcès sous-muqueux*[1] où les globules pyoïdes abondent, côtoyant des amibes nombreuses devenues libres. Celles-ci se retrouvent encore dans les parois de l'abcès, les franchissent pour constituer plus loin des foyers secondaires, véritables logettes purulentes, communiquant plus tard avec les foyers primitifs. Ainsi se forment parfois de vastes nappes purulentes qui dans maintes observations sont désignées sous le nom de « phlegmon sous-muqueux ».

Notons expressément qu'au-dessus de ces régions abcédées, la muqueuse conserve son intégrité totale.

Les phénomènes nécrotiques initiaux peuvent débuter en tous les points du gros intestin, mais de préférence au niveau des replis de l'organe. Ils se voient tout particulièrement au niveau des surélevures signalées à l'examen macroscopique. Là, les points de pénétration de l'amibe sont multiples.

Sur tout le pourtour de la verrucosité, on voit de nombreuses bandes étroites nécrosées, envahies par les amibes, enclavées dans les parties de muqueuse restée relativement saine. Malgré leur rapprochement, elles restent le plus souvent isolées les unes des autres ; on perçoit alors les lésions à leurs divers stades. A l'intérieur de la verrucosité, la sous-muqueuse est envahie par les abcès amibiens qui souvent arrivent à communiquer les uns avec les autres. (Planche XV).

Ainsi donc, ce stade préulcératif se caractérise par des phénomènes nécrotiques, en relation avec la pénétration progressive de l'amibe. Au niveau de la muqueuse, la né-

1. Il est malaisé de savoir si l'amibe seule est capable d'entrainer à la fois ces phénomènes nécrotiques et purulents. La nécrose semble relever exclusivement de l'amibe ; quand à la formation des abcès, il est permis de se demander s'ils ne sont pas produits par les germes pyogènes entraînés par les parasites ; les examens bactérioscopiques directs permettent en effet, dans ces lésions du début, de déceler de nombreuses bactéries.

crose se montre sous forme d'une bande étroite; elle est en continuité directe avec une vaste nappe sous-muqueuse atteinte au même titre, mais s'étendant, s'étalant sous la muqueuse; elle est suivie de la formation d'*abcès* où pullulent les amibes.

Stade ulcératif.

L'abcès amibien sous-muqueux une fois développé, tend à s'ouvrir à l'extérieur; ce travail lui est facilité par la friabilité du tissu nécrotique développé au niveau de la muqueuse. Il s'ouvre, et se vide dans la cavité digestive. Son contenu une fois éliminé, totalement ou en partie, il reste une perte de substance qui représente l'ulcération type de la dysenterie amibienne. Cette ulcération demande à être étudiée à son début, et à une époque plus éloignée, alors que la période aiguë a fait place à des altérations d'ordre chronique.

1° *Phase initiale, aiguë de l'ulcère.*

Dès son début, l'ulcération de la dysenterie amibienne présente la configuration générale d'un « bouton de chemise ». On distingue en elle une portion renflée, creusée dans la sous-muqueuse, et un étroit pertuis, qui traverse la muqueuse, et se termine par une sorte de cratère (Pl. XIII).

La cavité ainsi formée, véritable abcès fistuleux, n'est pas complètement vidée de son contenu; elle renferme des amas purulents, libres ou adhérents à la paroi, auxquels sont mêlées des amibes.

Les tissus qui limitent la perte de substance appartiennent à la muqueuse et à la sous-muqueuse; les altérations de ces deux tuniques méritent d'être mises en évidence.

Muqueuse. — Les lésions présentées par la muqueuse sont peu étendues; elles occupent presque exclusivement la portion qui borde directement le pertuis fistuleux développé à ses dépens. Elles se résument dans la nécrose de coagulation. De chaque côté, symétriquement, la mu-

queuse est en effet transformée en un magma amorphe, friable, fendillé; on y reconnaît parfois un vestige glandulaire; souvent on constate des nappes hémorragiques diffuses.

A très peu de distance, le tissu glandulaire réapparaît; il présente sur un espace encore très restreint les altérations inflammatoires et nécrotiques des stades initiaux. En cette région parfois, les glandes prennent un aspect particulier; elles sont extrêmement dilatées, et transformées en *kystes muqueux* (Pl. XIII); l'épithélium est aplati; le protoplasma cellulaire est trouble, granuleux; le noyau a disparu le plus souvent; certaines de ces cellules, frappées de mort, s'effritent et tombent dans la cavité comblée par une grande quantité de mucus.

Immédiatement au delà de cette zone si étroite, la muqueuse reprend son apparence normale; à peine découvre-t-on à son niveau un léger degré d'inflammation catarrhale.

Voilà un premier caractère qui méritait d'être mis en relief : la *limitation des lésions* doit être ici opposée à l'étendue considérable qu'elles occupent dans la dysenterie bacillaire, au voisinage des ulcères.

Cette muqueuse en présente un autre, qui ne paraît guère en relations avec son intégrité relative : en effet, sur une assez grande étendue, elle est *décollée* d'avec la sous-muqueuse creusée par le processus ulcéreux; elle flotte au-dessus d'elle. Autrement dit, les bords de l'ulcère sont en *taillés à pic* et *surplombants*. Cette deuxième disposition achève de caractériser nettement l'ulcération type de la dysenterie amibienne.

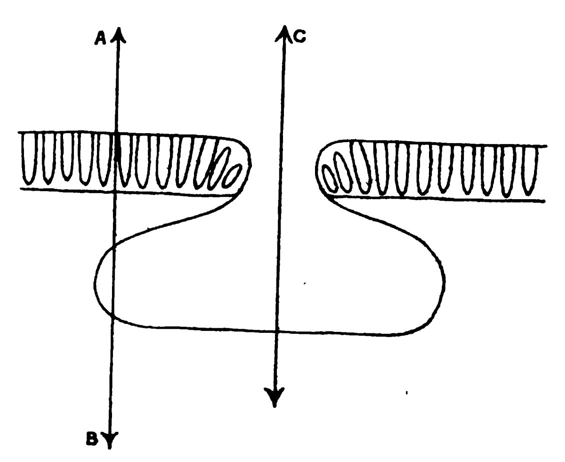
Sous-muqueuse. — Plus importantes et plus larges sont les altérations de la sous-muqueuse.

Le pourtour de l'ulcère est constitué uniquement par du tissu nécrosé; c'est un feutrage assez dense de cellules mortifiées, de leucocytes transformés en globules pyoïdes, compris dans les mailles d'un fin réseau fibrillaire. Au milieu de cette paroi purulente, les amibes foisonnent; elles envahissent les régions les plus voisines du tissu conjonctif où

elles s'enclavent; rarement isolées, elles se montrent de préférence sous forme d'amas. Ce sont de véritables nids, des colonies enchâssées dans des logettes (Pl. XIV), provoquant autour d'elles des phénomènes inflammatoires, puis nécrotiques qui contribuent à agrandir la perte de substance. Ceux-ci présentent un caractère d'acuité beaucoup plus prononcé au niveau de la celluleuse que dans la sous-muqueuse proprement dite. C'est sans doute pour cette raison que l'ulcère progresse plus en largeur qu'en profondeur (Pl. XIII)[1].

Les réactions qui se font sentir à distance présentent des caractères d'ordre plus banal. La sous-muqueuse est considérablement épaissie et œdématiée; le tissu conjonctif est lâche, ses fibres sont dissociées, ses mailles dilatées et comblées par un épanchement séro-œdémateux abondant. Un réticulum fibrineux très fin prend parfois naissance; les cellules conjonctives sont globuleuses, uni- ou multinucléées; à ces éléments se mêlent les cellules migratrices disséminées. Le système vasculaire présente un développement exagéré : les vaisseaux sont dilatés, surtout dans la zone de Döllinger; l'endothélium est souvent desquamé;

1. La plupart des auteurs signalent qu'en certaines régions la sous-muqueuse présente des altérations nécrotiques étendues, alors que la muqueuse sous-jacente est normale. De là, on a pu conclure que les lésions de la dysenterie amibienne débutaient par la sous-muqueuse. Cette interprétation est erronée : Les coupes *en série* que j'ai pratiquées au niveau de ces ulcérations en bouton de chemise montrent en effet les apparences diverses des pertes de substance suivant les points où elles ont porté. Si elles passent par le centre C, on aura l'aspect habituel de l'ulcère; si elles passent au niveau de la portion étalée sous la muqueuse, suivant la ligne A B, par exemple, la sous- muqueuse paraitra seule intéressée alors que la muqueuse aura gardé son intégrité.



l'adventice est envahie par un assez grand nombre de cellules jeunes, mais les manchons leucocytaires périvasculaires qui se forment sont peu denses.



Fig. 4. — Lymphatique dilaté et gorgé d'amibes dysentériques (dans la sous-muqueuse, loin d'une ulcération).
(Verick. Obj. 8. Oc. 2).

Il n'est pas rare de voir des capillaires contenir des amibes parfois nombreuses (fig. 3). Ces dernières se voient encore dans la gaine lymphatique des vaisseaux.

Signalons l'existence possible de thromboses vasculaires, assez rares cependant à cette période initiale.

Les *lymphatiques* participent à l'inflammation générale dans le territoire intéressé; ils sont dilatés, envahis par un assez grand nombre de lymphocytes auxquels se mêlent des cellules endothéliales gonflées et desquamées. Quelques-uns charrient en même temps des amibes dont ils peuvent être littéralement bourrés (fig. 4); ils contribuent peut-être à ensemencer au loin ces parasites qui peuvent ainsi coloniser à distance.

Les follicules voisins de la région ulcérée sont hyper-

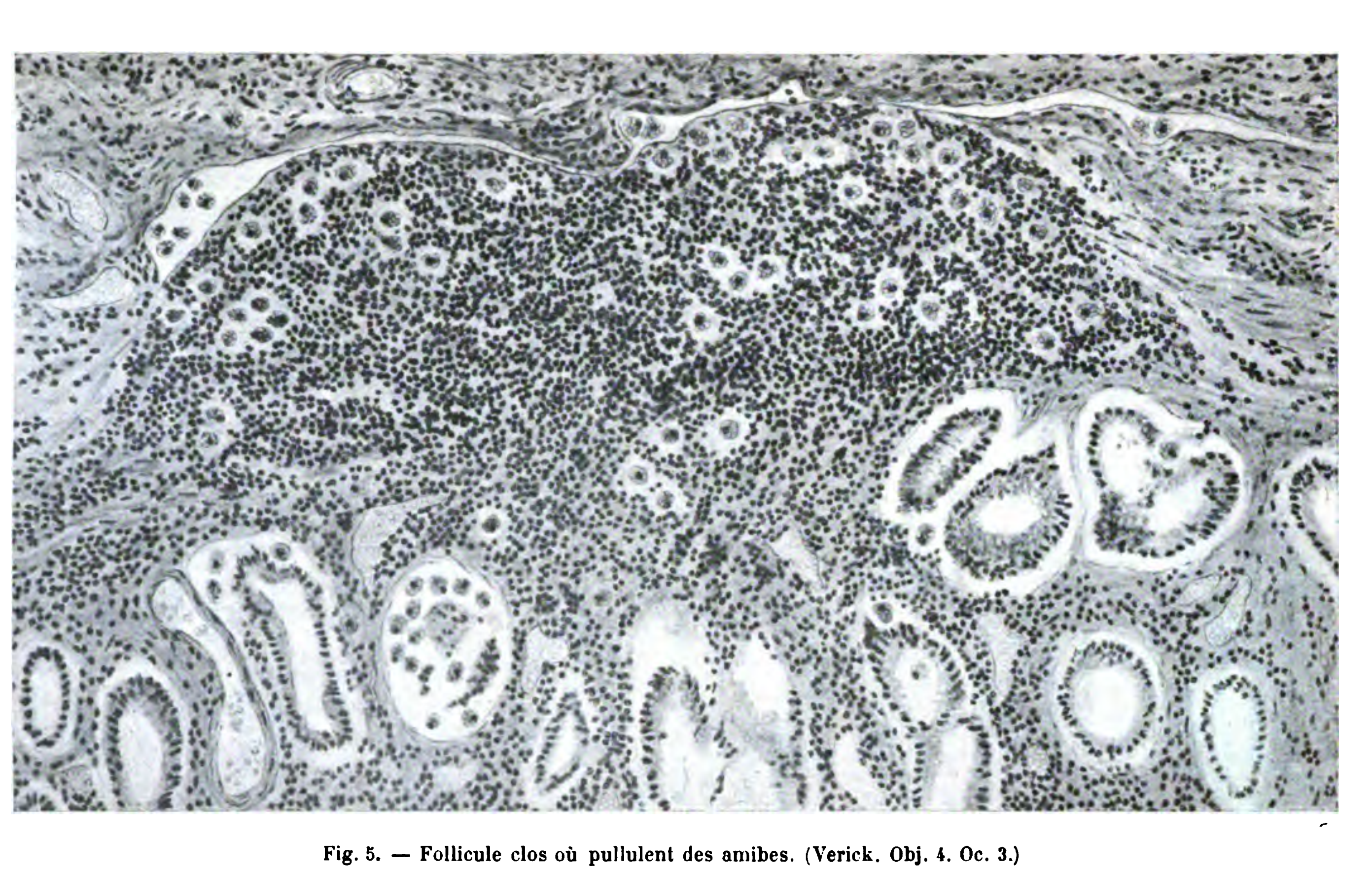


Fig. 5. — Follicule clos où pullulent des amibes. (Verick. Obj. 4. Oc. 3.)

trophiés, et en prolifération cellulaire assez intense; ils ne présentent pas l'altération spéciale que montrera l'étude des lésions plus anciennes. Ils peuvent être envahis par les amibes s'ils sont rapprochés de l'ulcère (fig. 5).

Tuniques musculaire et péritonéale. — Les couches musculaires ne présentent aucune altération appréciable à cette période. Seule est perceptible une légère infiltration du tissu interstitiel avec dilatation des capillaires.

Le péritoine est habituellement indemne; parfois il peut être le siège d'une légère réaction avec l'épaississement de la séreuse. Il s'agit là de réaction de voisinage, limitée à la région occupée par l'ulcère. Rien à signaler au niveau de la couche sous-péritonéale.

En résumé, au début de cette phase, les altérations sont caractérisées par la production d'ulcères jeunes, faisant suite à l'ouverture des abcès amibiens ; ces ulcères revêtent la forme d'un bouton de chemise, s'ouvrant en cratère au sommet d'une verrucosité. La muqueuse est nécrosée sur une portion limitée aux bords du pertuis fistuleux qui la perfore; mais à peu de distance, elle reprend sa structure normale. De plus elle est décollée et flotte au-dessus de la perte de substance. Le fond de l'ulcère creusé dans la sous-muqueuse est constitué par une paroi purulente où pullulent les amibes. Autour de la perte de substance, la sous-muqueuse présente des réactions d'ordre banal (congestion, œdème, etc...)

2° *Phase chronique de l'ulcère.*

Dans cette phase, les lésions sont étendues et disséminées sur une grande portion du tube digestif; elles demandent à être étudiées non seulement au niveau des pertes de substance, mais aussi dans leur intervalle.

Lésions ulcéreuses. — L'ulcération présente dans son ensemble les mêmes caractères généraux que les ulcères de première formation; quelques différences cependant les séparent, dues au mode d'évolution des lésions.

La perte de substance revêt toujours le type du bouton de chemise, qnoique l'orifice soit plus largement ouvert en raison du morcellement progressif des bords de la muqueuse. A peu de distance, celle-ci recouvre sa structure normale; elle flotte encore au-dessus de la région ulcérée.

Le fond présente des contours irréguliers, anfractueux, moins bien limités qu'à la période aiguë; on ne retrouve plus ici le feutrage serré d'éléments nécrosés et pyoïdes des ulcères jeunes. Le tissu conjonctif de la sous-muqueuse est à nu. sans la moindre réaction inflammatoire; ses éléments se nécrosent lentement et s'effilochent parcelle par parcelle (fig. 6); quoique peu nombreuses, les amibes sont perceptibles au milieu des fragments qui s'éliminent; on les voit encore profondément, s'infiltrant dans les mailles conjonctives, mais l'absence de réaction se poursuit. Elles rongent ainsi progressivement, s'attaquant d'abord aux tissus les moins denses, et respectant relativement les portions les plus résistantes; c'est ainsi que des vaisseaux arrivent à faire saillie à la surface ulcérée; ils sont mis à nu par les progrès croissants de la nécrose avoisinante (fig. 6), et ne tiennent plus aux régions sous-jacentes que par un mince pédicule; leur paroi n'échappe cependant pas à l'action mortifiante du parasite qui lui fait subir des phénomènes de même ordre, amenant bientôt des hémorragies parfois importantes.

L'ulcère creuse ainsi en tous sens; dans le sens transversal, il provoque la formation de longs tunnels qui décollent de plus en plus la muqueuse. Celle-ci finit par souffrir du défaut d'apport sanguin; sa nutrition se compromet de plus en plus, et on la voit subir une fragmentation successive qui agrandit ainsi l'orifice de la perte de substance. Bien plus, deux ulcères voisins peuvent arriver à se joindre; la muqueuse située entre eux devient alors brusquement dépourvue de ses moyens d'existence : elle se mortifie d'un seul bloc et s'élimine sous la forme d'un vaste lambeau que l'examen des matières fécales peut faire constater à l'œil nu.

Il en résulte alors une vaste perte de substance, dont le

fond est à ciel ouvert. Mais, ici encore, on retrouve les grands caractères décrits antérieurement : les bords sont



Fig. 6. — Ulcère à la phase chronique. Peu de réaction inflammatoire. Mise à nu d'un groupe de vaisseaux ne tenant plus que par un mince pédicule. Amibes disséminées. Entre les couches musculaires, large lympatique bourré d'amibes.

(Verick. Obj. 2. Oc. 2).

toujours décollés et surplombants ; la muqueuse, à peu de distance du foyer éliminé, présente son aspect normal.

D'autre part, en creusant dans la profondeur, l'ulcère finit par envahir et détruire la sous-muqueuse dans toute son épaisseur, il aborde les couches musculaires qu'il entame de même, puis le péritoine, produisant ainsi les perforations si redoutées au cours de cette forme de dysenterie. Il est vrai que dans un certain nombre de cas, le péritoine, lié à l'épiploon, présente des réactions de défense, s'épaissit et devient fibreux, ainsi qu'on le verra plus loin.

Dans ces lésions ulcéreuses donc, les réactions inflammatoires sont réduites à leur minimum, ou sont totalement absentes; la nécrose est le seul phénomène accompagnant les migrations amibiennes. En certains cas cependant, des épisodes aigus se greffent sur cette évolution chronique, et l'on peut voir au cours de cette phase si torpide, des amibes provoquer autour d'elles des *abcès secondaires*, qui contribuent à accroître la destruction des tissus.

Régions intermédiaires aux ulcères. — Entre les ulcères, les altérations présentent des caractères méritant une mention particulière.

La *muqueuse* se montre habituellement avec un aspect normal, contrastant avec les lésions destructives si intenses qui lui sont voisines. Il est parfois interrompu par les lésions initiales très limitées, correspondant à l'irruption de nouvelles amibes qui reproduisent le cycle antérieurement décrit.

En certains points, cependant, cette muqueuse est le siège d'une inflammation catarrhale chronique accompagnée d'un développement glandulaire exagéré, figurant assez bien des *adénomes* diffus. Au milieu de ce tissu en hyperactivité, il n'est pas rare de voir se produire des *kystes muqueux* provenant de la dilatation et de l'obturation des glandes; ces kystes peuvent rester isolés, mais à la suite de la résorption ou de la destruction de leurs cloisons, ils s'ouvrent les uns dans les autres pour former une sorte de tissu caverneux envahi par du mucus.

Parfois dans les formes très anciennes, les glandes subissent un certain degré d'atrophie, alors que le tissu in-

terstitiel épaissi s'organise et forme des *bourgeons charnus* très vascularisés qui viennent faire saillie à la surface de la muqueuse.

En quelques cas, on constate la formation de véritables *polypes*, qui, d'après Le Dantec[1], sont constitués au point de vue histologique par un développement exagéré des follicules clos.

La *sous-muqueuse* se fait remarquer par des altérations dont la chronicité est le caractère dominant. Les traces de l'inflammation aiguë de la première heure sont encore constatables sous forme d'une infiltration embryonnaire peu marquée; mais le tissu conjonctif est épais, transformé, en nombre de régions, en tissu fibreux dont les trousseaux ondulés sont extrêmement denses; leur développement exagéré et leur rétraction possible expliquent aisément les rétrécissements qui se produisent à cette phase. Les parois vasculaires sont épaissies, fibreuses souvent, surtout au niveau de l'adventice.

Dans ce tissu, les amibes ne sont pas rares, même loin des ulcères; elles cheminent le plus souvent isolées, entre les faisceaux fibreux, jusque dans les couches les plus profondes, atteignant même les tuniques musculaires. Il est remarquable de constater que, souvent, elles ne provoquent alors non seulement pas de réaction inflammatoire, mais même pas de nécrose appréciable.

Les *lymphatiques* sont habituellement très développés, très souvent moniliformes ou irréguliers dans leur calibre. Quelques-uns sont gorgés d'amibes qu'ils transportent vraisemblablement au loin.

Enfin à cette période, les *follicules clos* montrent des altérations spéciales (fig. 7). Cornil, le premier, les a constatées. Kelsch en a fait une description rigoureusement exacte, à laquelle on ne saurait actuellement rien changer :

« Il est des follicules simplement hypertrophiés, dont le tissu s'épanouit à travers la muqueuse, entre les glandes

1. Le Dantec, *Pathologie exotique*, p. 676.

toujours plus larges à leur niveau que dans le voisinage. Ailleurs, au milieu de leur tissu proliféré, se trouvent trois, cinq tubes élargis, énormément dilatés, coupés tantôt en

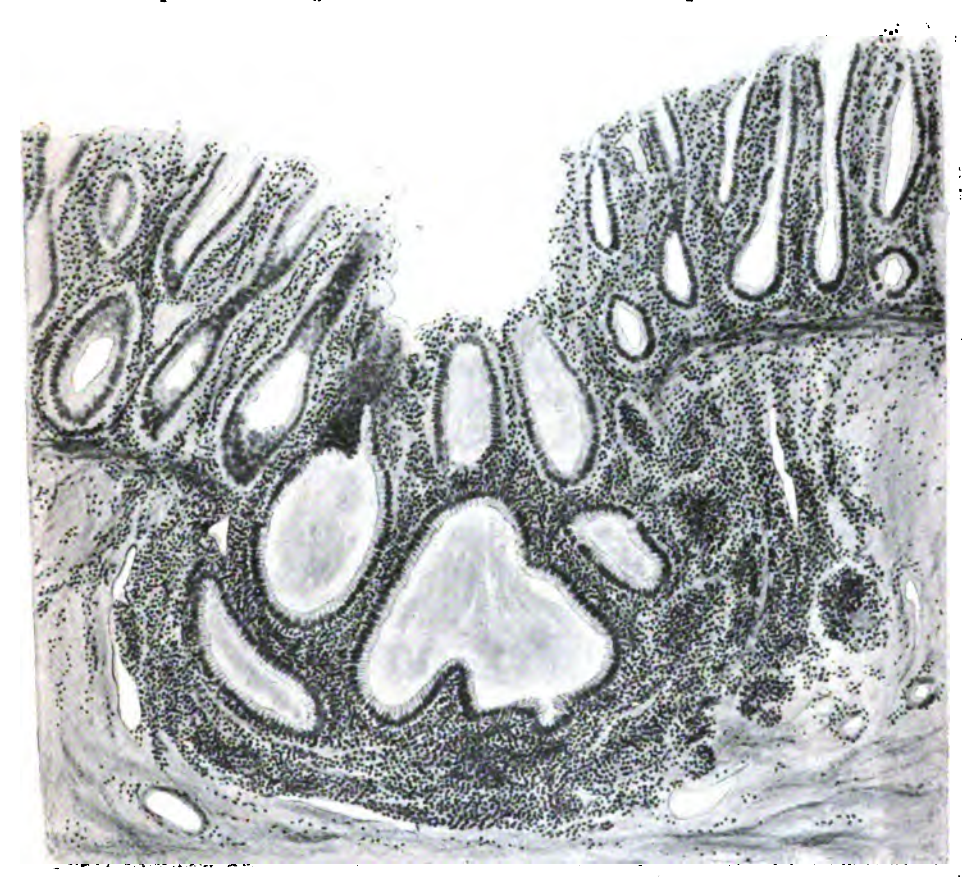


Fig. 7. — Follicule clos dans la dysenterie amibienne chronique, dans une région intermédiaire à deux ulcères. Effondrement du follicule, et développement, dans son tissu, de glandes en état d'hyperactivité.

(Verick. Obj. 2. Oc. 2).

travers, tantôt suivant leur axe vertical, et, dans ce dernier cas, on les voit, une fois engagés dans la masse folliculaire, diverger, s'épanouir vers la périphérie... »

« D'autres fois, la moitié de la masse folliculaire a disparu, et se trouve remplacée par trois ou quatre culs-de-sac,

qui s'aplatissent contre le fond... Au fond des follicules, les parois de séparation des culs-de-sac persistent quelquefois avec un peu de tissu folliculaire intermédiaire; mais dans la moitié inférieure du follicule, tout est détruit. C'est une cavité remplie de mucus où viennent s'ouvrir les culs-de-sac du fond, et qui communique largement avec le dehors par une sorte de trajet évasé, rempli de mucus, traversant toute l'épaisseur de la muqueuse, dont les éléments propres ont disparu à ce niveau. » (Kelsch[1].)

Quand elles ne sont pas envahies par le processus ulcéreux les *tuniques musculaires* présentent peu d'altérations ; tout au plus une légère infiltration interstitielle est-elle constatable. Des amibes s'y rencontrent par places, mais ici encore, elles peuvent ne déterminer autour d'elles aucune réaction. Dans l'intervalle des deux couches, longitudinale et circulaire, rampent des boyaux lymphatiques irréguliers, habituellement très développés, communiquant de temps à autre avec les lymphatiques sous-péritonéaux ; comme chez les précédents, même à grande distance des ulcères, de nombreuses amibes comblent souvent leur lumière (fig. 6). L'apparence est la même dans la couche sous-péritonéale dont le tissu évolue vers la sclérose.

Le *péritoine* est souvent transformé en une lame fibreuse.

ALTÉRATIONS SURAJOUTÉES

Les lésions décrites précédemment appartiennent en propre à la dysenterie amibienne ; mais d'autres peuvent prendre naissance, se greffant sur le processus fondamental dû au développement de l'*amœba dysenteriæ*. Elles sont d'ordre secondaire.

L'altération la plus habituelle est sans contredit la *gangrène humide* qui se développe plus fréquemment dans les zones chaudes. Cette gangrène surajoutée aux lésions dysentériques se développe progressivement par plaques irrégulières ou envahissent d'emblée toute l'étendue du gros intestin, voire même la portion terminale de l'intestin grêle ; elles dominent alors tout le processus morbide et

1. KELSCH. *Archives de Physiologie*, 1873.

semblent devoir faire donner à la dysenterie l'étiquette de « dysenterie gangréneuse ». Il a été démontré dans le mémoire précédent[1] que cette appellation était erronée.

Au point de vue histologique, elle ne diffère en aucune façon de la gangrène décrite à propos de la dysenterie bacillaire. Comme en cette dernière, les microbes aérobies et anaérobies, qui pullulent dans la cavité intestinale et envahissent les parois du tube digestif, franchissent souvent cet organe pour engendrer des septicémies, des septicopyémies habituellement mortelles.

Une autre infection évolue assez fréquemment au niveau de l'intestin dysentérique : c'est la tuberculose. En pareil cas, à côté des lésions ulcératives dues à l'amibe, on voit éclore des ulcérations présentant tous les caractères de l'ulcération tuberculeuse, contenant dans les coupes les tubercules typiques avec cellules géantes et bacilles de Koch. Ces lésions tuberculeuses se retrouvent encore parfois dans l'épaisseur des tuniques où elles évoluent pour leur propre compte.

Enfin, dans les régions où règnent à l'état endémique plusieurs infections intestinales parasitaires, il n'est pas rare de les voir s'associer à la dysenterie ; la bilharziose rectale est du nombre.

ALTÉRATIONS DE L'APPENDICE

L'appendice peut-être intéressé au cours de la dysenterie amibienne par le processus dysentérique lui-même. Woolley et Musgrave[2] l'ont observé dans 7 p. 100 des cas. Harris, Kartulis[3], Hoppe-Seyler en ont décrit les lésions : elles sont calquées sur ce que l'examen du gros intestin nous a fait connaître, et sont dues au développement amibien. Kartulis les a observées dans 9 cas : dans 7 d'entre eux, les lésions appendiculaires étaient en continuité avec celle du cæcum ; dans les deux autres, l'appendice seul était ulcéré.

1. Voir ces Archives. Juin 1907.
2. Woolley et Musgrave. Loc. cit.
3. Kartulis. *Zeitsch. f. Hyg. und Infect.* 1904 Bd 48.

Il signale encore que cette appendicite se complique facilement de gangrène et de péritonite par perforation ; parfois cette péritonite se localise; il se forme alors des abcès péritonéaux qui s'enkystent, restent à l'état latent sans provoquer aucun phénomène bruyant. On ne les découvre qu'à l'autopsie, où on les trouve autour du cæcum, ou entre le foie et le rein droit.

ALTÉRATIONS DES TISSUS EN CONNEXION AVEC LE GROS INTESTIN

Les altérations des tissus en connexion avec le gros intestin ne sont guère différentes de celles qu'on observe au cours de la dysenterie bacillaire.

Le *péritoine* est souvent le siège d'un processus inflammatoire pur et simple, dont l'acuité varie avec celle des phénomènes intestinaux. Dans les cas à allure chronique, son tissu est dense et fibreux, comme pour s'opposer à l'éventualité d'une perforation.

Le péritoine présente, en cas de perforation, les désordres habituels de la péritonite purulente.

Le *grand épiploon* est habituellement rétracté, refoulé vers la région épigastrique où il adhère souvent aux anses du côlon transverse ou du côlon ascendant. Quand il s'agit d'épisodes subaigus, il est rouge, tuméfié, œdémateux ; le microscope y décèle des lésions congestives et inflammatoires banales, comme dans la dysenterie bacillaire. Dans les formes chroniques, il peut présenter des particularités intéressantes ; en plusieurs cas, au niveau d'un rétrécissement du cæcum, l'épiploon se confondait intimement avec le péritoine pour former un tissu fibreux très dense, chargé en réalité de s'opposer aux progrès menaçants d'une ulcération profonde. Dans l'un d'eux, notamment, l'ulcère avait détruit la sous-muqueuse et le péritoine ; les tuniques intestinales étaient donc entièrement perforées, mais la perforation était aveuglée par le développement du grand épiploon (fig. 8). Cet aspect et le rôle particulier qu'il peut être appelé à jouer méritaient d'être signalés.

Le *mésentère* participe aussi, mais d'une façon moins marquée, à ce processus inflammatoire de voisinage. Son tissu est infiltré, mais seulement dans les portions les plus

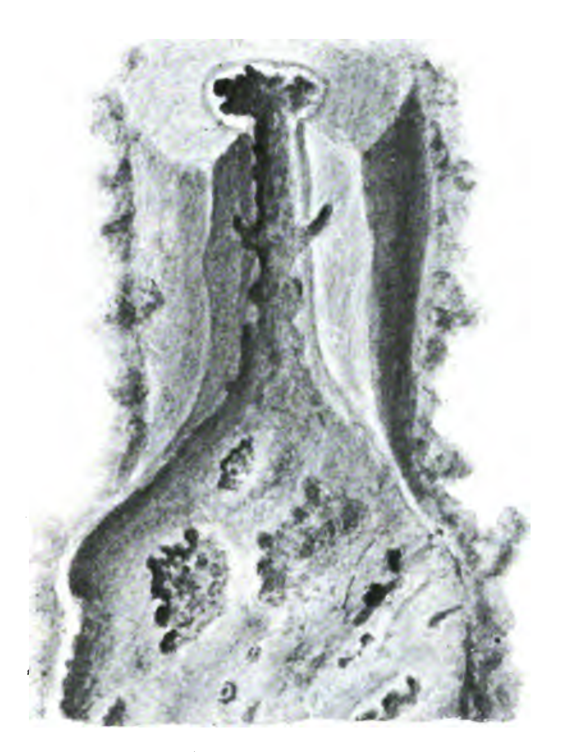


Fig. 8. — Rétrécissement considérable du gros intestin. Epaississement du péritoine et du grand épiploon. Une ulcération s'est développée profondément : elle a traversé la couche musculaire, et a même entamé la couche fibreuse formée par l'épiploon sclérosé.

(Grandeur naturelle).

proches du gros intestin ; ses ganglions lymphatiques sont hypertrophiés, souvent roses, rarement ramollis. Au microscope ils offrent le même aspect que dans la dysenterie bacillaire ; dans la grande majorité des cas, la réaction dont ils sont le siège est analogue, bien que plus légère, à celle que montre la dysenterie bacillaire.

Les viscères qui restent à envisager présentent des lésions qui peuvent être accessoires, et ne dépendent qu'indirectement de la dysenterie amibienne. Cependant, le foie, le poumon, le cerveau en subissent parfois des atteintes qui lui sont intimement liées.

ALTÉRATIONS DE L'INTESTIN GRÊLE

Les altérations de l'intestin grêle, si fréquentes dans la dysenterie bacillaire, sont plus rares dans la dysenterie amibienne. Le Dantec prétend même que leur absence est la règle : cependant Woolley et Musgrave[1] les signalent dans plusieurs observations recueillies aux Philippines. Elles consistent dans une inflammation catarrhale légère de l'iléon, rarement du jejunum; les plaques de Peyer sont hypertrophiées, habituellement sans ulcération; on note de la psorenterie. Des érosions, des verrucosités se produisent comme au niveau du gros intestin; de même il se forme des ulcères véritables, d'étendue variable. Au microscope, ces lésions sont superposables à celles du gros intestin; les amibes y sont parfois présentes, tapissant le fond des ulcères.

ALTÉRATIONS DE L'ESTOMAC

On constate parfois sur la muqueuse gastrique, au niveau des replis, un pointillé hémorrhagique, ou des ecchymoses plus ou moins étendues, voire même des suffusions sanguines. On peut observer aussi de légères érosions, sans ulcère véritable.

La nature de ces lésions est délicate à interpréter. Les coupes ne m'ont jamais montré la présence d'amibes même dans les régions les plus atteintes. Dans la dysenterie amibienne expérimentale du chat, les mêmes altérations se rencontrent; l'absence d'amibes y est la règle. On en arrive ainsi à incriminer pour expliquer leur formation les produits toxiques mis en circulation dans le sang par l'amibe pathogène.

(1) WOOLLEY et MUSGRAVE. Loc. cit.

Une conclusion ferme risquerait fort d'être prématurée, car beaucoup de dysentériques amibiens sont d'anciens coloniaux ayant abusé de l'alcool; là réside peut-être la cause véritable de ces lésions.

ALTÉRATIONS DU FOIE

Le foie est, en dehors de l'intestin, l'organe le plus fréquemment atteint dans la dysenterie amibienne.

Il peut ne présenter que de la *congestion simple*. En ce cas, il est hypertrophié, sa coloration est foncée, brune ou violacée. A la coupe, le parenchyme est rouge brunâtre, laissant écouler de la pulpe et des vaisseaux un sang visqueux, abondant; les canalicules biliaires laissent souvent suinter de la bile jaune verdâtre. La vésicule biliaire contient une bile épaisse, verdâtre.

La *cirrhose* de l'organe, soit hypertrophique, soit atrophique, peut être constatée, mais cette lésion n'est pas sous la dépendance de la dysenterie; beaucoup de ces malades sont des paludéens, ou des alcooliques; la malaria d'une part, l'alcool de l'autre, parfois les deux ensemble doivent être rendus responsables de cette catégorie de désordres.

L'*abcès du foie* amibien est sans contredit la lésion dominante. Son histoire est connue, de même son anatomie pathologique; nous serons donc bref à son sujet :

Le foie est volumineux, rouge brun, parsemé parfois de plaques jaunâtres de dégénérescence graisseuse. Si l'abcès affleure à la surface, et forme à son niveau une saillie de teinte anémique, jaunâtre, la fluctuation y est facilement décelable. La périhépatite dans les régions voisines est la règle.

Les abcès sont simples ou multiples : simples, ils siègent habituellement dans le lobe droit, et atteignent facilement le volume d'une tête d'enfant. Ceux du lobe gauche sont plus rares et plus petits. Quand ils sont multiples, ils donnent l'aspect de noyaux cancéreux; ils ne dépassent pas alors le volume d'une orange.

D'après les observations de Cambay, d'Annesley, etc., et

surtout de Kelsch et Kiener qui en ont fait une étude très complète, de Kruse et Pasquale, etc., ils se présentent sous plusieurs aspects.

Dans une phase initiale, sur un point très limité du parenchyme, on note l'existence d'un foyer de ramollissement jaunâtre, sans formation de pus. Au microscope, ce foyer est entouré par une zone hyperémique où les trabécules hépatiques déformées sont constituées par des cellules infiltrées de pigment. Au centre les travées ne sont plus qu'à l'état de vestiges; elles sont dissociées; leurs éléments sont irréguliers, prennent mal la coloration, le noyau et le protoplasma s'effritent; dans l'intervalle existe un tissu granuleux amorphe parsemé de débris nucléaires; au milieu apparaissent des amibes dysentériques typiques, facilement décelables par les méthodes de Mallory et Wright ou de Van Gieson. Les leucocytes sont rares. Dans ces figures le pus n'est donc pas concrété, il s'agit purement et simplement d'une foyer de nécrose, d'un *abcès nécrotique*, selon l'expression de J. Frayer; aucune bactérie n'y est perceptible.

A un stade plus avancé, les leucocytes apparaissent ou s'accumulent au niveau de la zone périphérique, et font irruption dans la partie centrale nécrosée. Une membrane pyogénique se forme, qui limite alors un véritable abcès ou le pus s'est alors concrété. Il s'agit en ce cas de l'*abcès phlegmoneux*, tel que Kelsch et Kiener l'ont décrit. Cette membrane pyogénique est composée de deux couches :

L'une externe, hyperémiée, tantôt ramollie, tantôt indurée, laisse voir au milieu de son tissu de petits abcès secondaires, microscopiques, finissant par s'ouvrir dans la grande cavité, pour l'agrandir. Du côté de cette cavité, elle pousse des prolongements multiples, de véritables villosités.

La couche interne est molle, presque transparente, mamelonnée, soutenant comme des effilochures, et tapissée d'un produit blanc grisâtre, adhérent, constitué par des amas de leucocytes nécrosés.

Dans cette forme, on rencontre encore des amibes. Elles sont perceptibles dans le magma puriforme du centre, mais

elles y sont rares; on les rencontre, en beaucoup plus grand nombre, dans la paroi même de l'abcès, au niveau de sa couche interne. De là, elles peuvent cheminer dans le parenchyme hépatique pour y coloniser à quelque distance et y produire de nouvelles lésions identiques. A côté des amibes, dans les abcès récents, on constate l'existence de bactéries, cocci, bâtonnets, etc. D'ailleurs, dans ces cas du début, l'ensemencement du pus donne habituellement à la culture des germes variés (staphylocoques, streptocoques, colibacille, pyocyanique, etc., et même des germes anaérobies[1]). Plus tard ils disparaissent et les ensemencements restent stériles alors que l'amibe persiste[2].

Rappelons ici que ces abcès hépatiques peuvent se faire jour à travers la capsule de Glisson pour inonder le péritoine, ou perforer le diaphragme et s'ouvrir dans les bronches en produisant des vomiques, ou encore dans le péricarde. Ce sont les voies d'élimination habituelles.

Les abcès fibreux constituent le dernier type à envisager. On les décrit comme des nodules fibreux, fermes au toucher, du volume d'une noisette, atteignant parfois celui d'une grosse noix. « Ils peuvent être solitaires, plus ordinairement on en compte de trois à douze, disséminés dans la glande; quelquefois à côté d'un abcès de volume moyen ou de plusieurs petits, le foie renferme des myriades de petits nodules fibreux. » (Kelsch et Kiener, p. 200.)

Ces abcès ont une paroi fibreuse, présentant ou non, suivant l'ancienneté du processus, une membrane pyogénique. Dans les cas les plus récents, la paroi se compose

1. Legrand et Axisa, *Deutsche Med. Woch.* 7 Déc. 1905.

2. Le pouvoir pathogène de l'amibe dysentérique dans l'hépatite suppurée tropicale est indéniable. Mais on discute encore pour savoir si les germes associés qui ont pénétré dans le parenchyme à la faveur de l'émigration amibienne ne jouent pas un rôle dans la formation de ces abcès. Kartulis, Legrand et Axisa affirment que l'amibe, à elle seule, ne saurait produire de suppuration; elle ne produit que de la nécrose; les microbes associés, quels qu'ils soient, engendreraient la suppuration. Kartulis appuie cette opinion sur ce fait que dans les abcès nécrotiques du début, les amibes pullulent, mais les bactéries sont absentes, et les cultures restent stériles. Plus tard, au contraire, dans les vrais abcès, les microbes pyogènes ne feraient jamais défaut. Et si les abcès anciens sont souvent dépourvus de germes, c'est que ces derniers ont fini par périr.

d'une couche externe en rapport avec le parenchyme hépatique : elle est constituée par des fibres grêles, et de longues cellules fusiformes; une couche interne est accolée à la précédente, véritable membrane pyogénique, tapissée des éléments purulents de la cavité abcédée.

En d'autres cas, se rapportant à des formes très lentes, la paroi de l'abcès est dépourvue de membrane pyogénique : elle est constituée par un tissu dense, fibreux, très peu vasculaire, parfois incrusté de sels calcaires.

Les amibes sont habituellement absentes dans ces abcès fibreux.

Tels sont les caractères habituels des abcès hépatiques; nous passerons sous silence le cas où ils se compliquent de processus putrides et gangréneux : ils sont l'exception. Comme pour les altérations intestinales, ce sont des épisodes surajoutés qui ne paraissent nullement liés à la dysenterie amibienne.

ALTÉRATIONS DES AUTRES VISCÈRES

L'*appareil pulmonaire* n'est pas toujours indemne lors des autopsies de dysentériques amibiens.

En certains cas, on constate de l'hépatisation survenue au cours de l'affection intestinale. Souvent on observe des tubercules en évolution, surtout chez les sujets dont la dysenterie est très ancienne et a pris une allure cachectisante.

On sait que les abcès du foie peuvent s'ouvrir dans les bronches et sont alors expulsés par vomique. On trouve alors un trajet fistuleux qui conduit jusque dans le foie abcédé. On peut même y rencontrer des poches purulentes où l'amibe vit de concert avec toute espèce de parasites.

Enfin, il arrive rarement qu'au niveau du poumon un abcès amibien se soit développé indépendamment d'un abcès du foie. En pareil cas, Nattan-Larrier[1] a pu constater des amibes dysentériques dans le pus de l'abcès.

Notons encore que la plèvre est souvent intéressée au

1. Nattan-Larrier. *Société de médecine tropicale*, 30 novembre 1906.

cours de l'abcès hépatique; une pleurite de voisinage se développe, donnant les signes cliniques habituels ; la séreuse peut encore être envahie par un abcès hépatique ayant traversé le diaphragme.

Kartulis a noté dans 99 cas l'existence d'abcès du médiastin : ils étaient associés à d'autres processus septiques les cavités thoraciques et abdominales.

A part des lésions de myocardite, parfois relatées, le *cœur* ne présente rien à signaler; le péricarde est souvent le siège d'abcès provenant de l'ouverture, dans sa cavité, de suppurations hépatiques du lobe gauche.

Les altérations vasculaires se résument dans les thromboses veineuses qui se produisent parfois au niveau des membres inférieurs.

Le *sang* a été peu étudié dans la dysenterie amibienne. Dans les cas prolongés, chroniques, il existe un certain degré d'anémie, qui peut prendre d'énormes proportions. L'équilibre leucocytaire ne paraît pas modifié, sauf en ce qui concerne les éosinophiles, qui se montrent parfois en nombre considérable.

M. Billet[1] a noté :

Dans 23 cas.	5 à 12 0/0	d'éosinophiles
— 6 —	12 à 20 0/0	—
— 2 —	20 à 25 0/0	—
— 1 —	47 0/0	—

Cette éosinophilie présente son maximum à la période d'état, puis revient à la normale lors de la convalescence. Elle reparaît au moment des rechutes.

Les *reins* ne semblent pas présenter des lésions inhérentes à la dysenterie amibienne. On note parfois de la néphrite scléreuse, mais plus en rapport avec l'artério-sclérose et l'intoxication alcoolique qu'avec le poison supposé de l'amibe.

La *rate* est parfois le siège d'abcès ; jusqu'ici on n'a pu déceler leur nature amibienne; ils proviennent de septicopyohémies développées à la faveur des complications gangréneuses du gros intestin.

1. Billet. *Société de Biologie*, 1905.

Les altérations qui portent sur le *système nerveux* sont assez mal connues. De nombreux faits de paralysies sont signalés par les auteurs, mais à l'époque où ils faisaient leur description, la distinction était inconnue entre les diverses dysenteries, et le départ est actuellement peu aisé à effectuer. On peut toutefois se rendre compte que certaines observations se rapportent à des lésions dysentériques amibiennes. Telles celles de Delioux de Savignac, de Baraillier, où l'on retrouve, comme dans la dysenterie bacillaire, des ramollissements de l'encéphale, ou de la moelle, ou encore des altérations des nerfs périphériques. Mais ces faits doivent imposer encore des réserves, étant donné la difficulté des diagnostics étiologiques rétrospectifs. S'ils sont exacts, on devra admettre que l'amibe est capable de sécréter un poison qui, une fois dans la circulation, peut porter ses atteintes sur le système nerveux, central et périphérique.

Une notion nouvelle est toutefois hors de conteste : on a décrit récemment des *abcès du cerveau*, de nature réellement amibienne (Kartulis[1]-Legrand[2]). Ces abcès peuvent apparaître dans toutes les régions de l'encéphale. Le pus qu'ils contiennent est jaune, brunâtre ou rougeâtre. Ils sont limités par une membrane pyogénique et sont superposables dans leur morphologie générale aux abcès hépatiques. Ces abcès du cerveau sont réellement provoqués par le pouvoir pathogène de l'amibe dysentérique. Sur les coupes, on constate la présence de ce parasite en grande abondance au milieu des globules de pus dont il est aisé de le différencier par son volume et ses réactions colorantes (fig. 9). On le retrouve encore dans la paroi de l'abcès où il se montre sous forme de nids enchâssés dans des logettes ; de là, il envahit le parenchyme cérébral pour coloniser plus loin, et accroître les désordres. Des bactéries diverses, aérobies et anaérobies (Legrand), sont décelables dans les abcès récents.

L'apparence est donc rigoureusement identique à celle qu'on observe au niveau du gros intestin dans les abcès amibiens précédant l'ulcération, et dans les abcès hépatiques.

1. Kartulis. *Centralbl. f. Bakt.* Bd. 37, 1904.
2. Legrand. *Deutche Méd. Woch.*, 1905.

Ces faits montrent donc que l'amibe dysentérique ne se cantonne pas toujours au niveau du gros intestin. Elle peut localiser à distance ses effets pathogènes sur le foie, le poumon, le cerveau même, en y produisant des troubles analogues à ceux de l'intestin. Son irruption dans un organe se traduit par une nécrose rapide de tous les éléments qui sont en contact avec elle ; puis (peut-être sous l'influence des germes véhiculés par le parasite) un abcès se forme tendant à s'ouvrir à l'extérieur; dans l'intestin cette ouverture amène des ulcères qui gardent la configuration générale de l'abcès (bouton de chemise) ; mais quel que soit l'organe envahi, cet abcès présente partout les mêmes caractères, macroscopiques et histologiques ; le processus amibien reste donc identique à lui-même dans tous les points où il concentre ses effets.

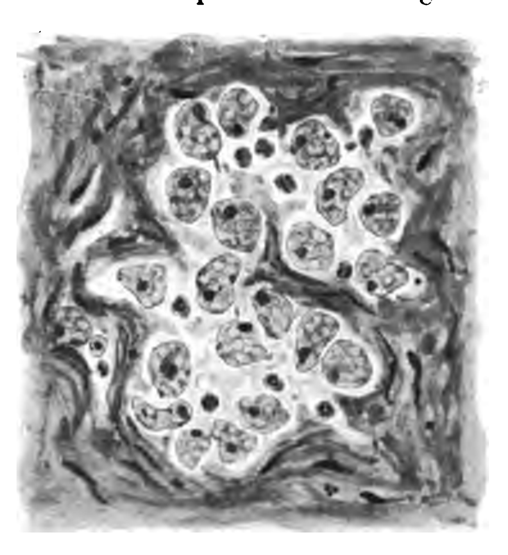


Fig. 9. — Abcès microscopique du cerveau enchassé dans le parenchyme cérébral. Amibes abondantes, qu'on différencie nettement des leucocytes qui les côtoient.

(D'après une préparation obligeamment mise à ma disposition par le Dr Legrand.)

(Verick. Obj. 8. Oc. 2).

En terminant ces pages, il n'est pas inutile de faire ressortir les différences anatomo-pathologiques qui séparent les dysenteries, bacillaire et amibienne, les deux plus fréquentes que l'on rencontre sur le globe. Le tableau suivant les mettra en évidence :

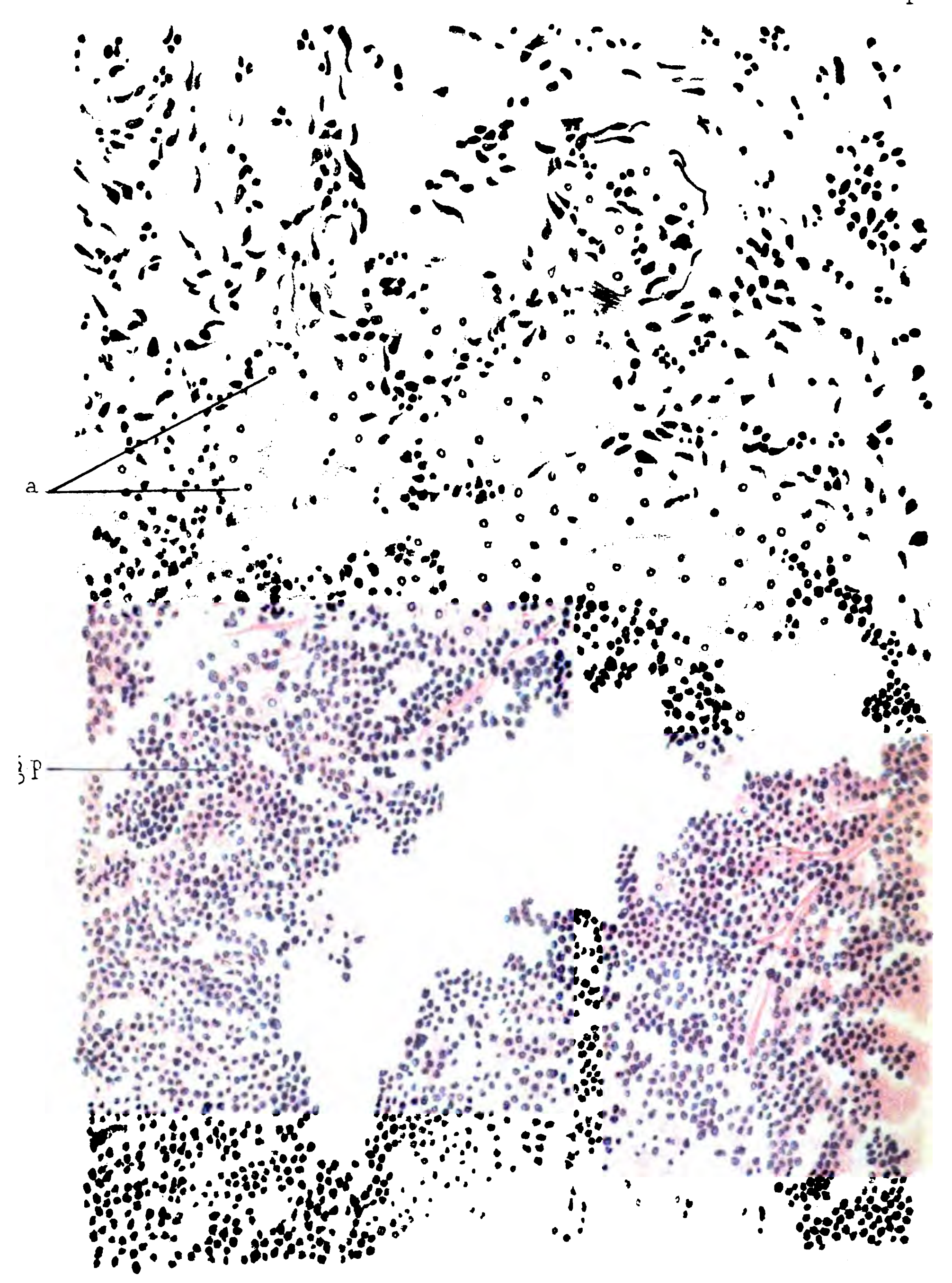
Dysenterie bacillaire.	*Dysenterie amibienne.*
1° Au début, catarrhe étendu, uniforme, avec congestion de la muqueuse. Rares bacilles perceptibles. Pas d'amibes.	1° Catarrhe localisé de la muqueuse dû à la présence d'amibes. Pas de bacilles dysentériques.
2° Nécrose progressive de la muqueuse, *en nappe, uniforme, très étendue*. Les bacilles y sont nombreux. La sous-muqueuse épaissie, œdématiée, présente un aspect phlegmoneux.	2° Nécrose *très limitée*, progressant *en profondeur* formant des espèces de puits; dans la sous-muqueuse, des *abcès amibiens* se forment, profonds, et s'étalant sous la muqueuse.
3° Ulcérations *larges, superficielles*, n'intéressant tout d'abord que la muqueuse. Bords aplatis non décollés, constitués par la muqueuse nécrosée, friable sur une grande étendue. Fond plat, envahi par une infiltration pyoïde. Les bacilles sont perceptibles au niveau des surfaces nécrosées.	3° Ulcérations *profondes, en bouton de chemise*; bords surplombant et décollés, constitués par la muqueuse presque normale. Le fond atteint la sous-muqueuse : il est tapissé d'amibes qui pénètrent dans la paroi qu'elles continuent à ronger.
4° Cette ulcération n'envahit les couches profondes (sous-muqueuse et musculaire) que dans les atteintes aiguës, un peu prolongées. Même en ce cas, les pertes de substance sont séparées par une muqueuse nécrosée en voie d'élimination. Les bords ne sont pas décollés.	4° L'ulcération s'agrandit, creuse des tunnels sous la muqueuse qui s'élimine sous forme de larges lambeaux. Elle atteint communément les couches musculaires. Même en ce cas, l'ulcération est séparée de la voisine par une muqueuse presque normale. Les bords sont toujours décollés.
5° Les réactions inflammatoires prennent habituellement un caractère d'acuité très accusé.	5° Les réactions inflammatoires sont habituellement moins marquées, elles prennent le type subaigu ou chronique.

La clinique, l'épidémiologie, l'étiologie parasitaire ont permis de séparer l'une de l'autre la dysenterie bacillaire et la dysenterie amibienne. L'histologie achève donc de les individualiser.

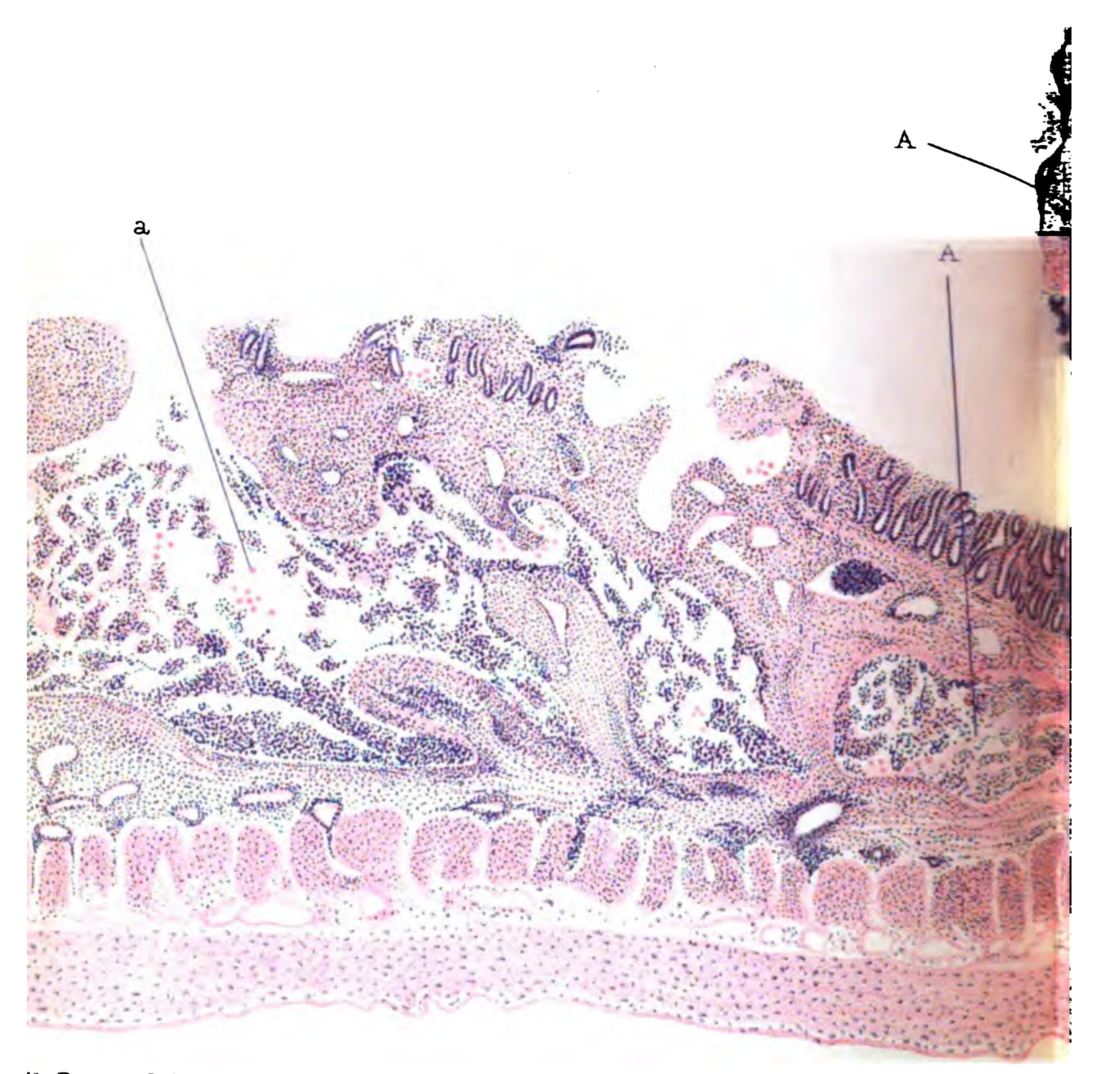


..er del. Masson & Cie éditeurs. V. Roussel lith.

Imp. L. Lafontaine Paris

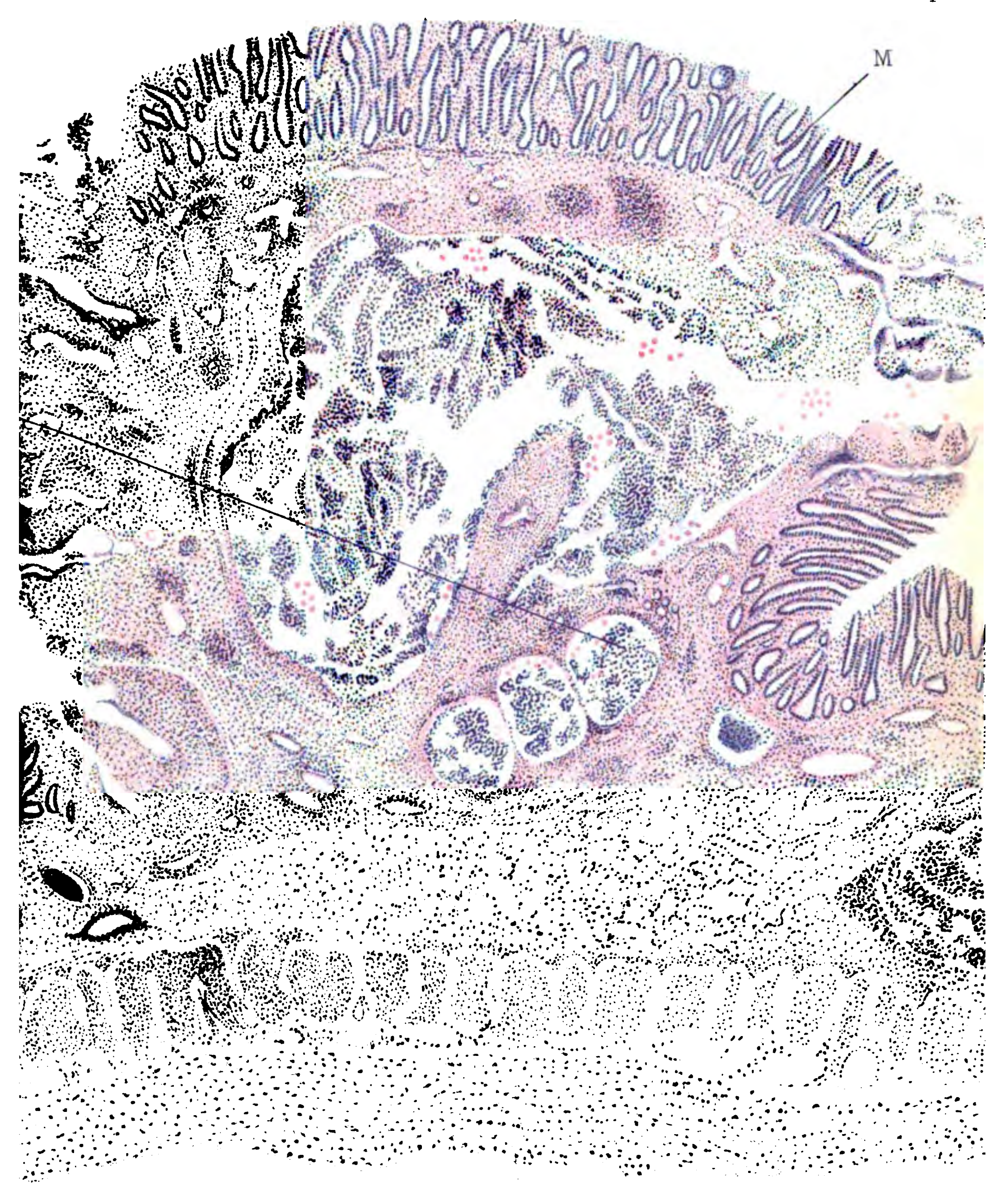


Ch Depter del. Masson & Cie éditeurs V Roussel lith.
Imp L Lafontaine, Paris.



Ch Dopter del.

Masson & C.
Imp. L. Lafo



Cie éditeurs.

V Roussel lith.

Fontaine

EXPLICATION DES PLANCHES XIII A XV

PLANCHE XIII. (Verick. Obj. 0, oc. 2).

Ulcère dysentérique à son début. Ulcère en bouton de chemise, cratériforme. Muqueuse nécrosée sur les bords de l'ulcère, presque saine à une petite distance M; les bords sont décollés et surplombent. L'ulcère est profond d'emblée; le fond est tapissé de globules pyoïdes *g. p.* et d'amibes dysentériques *a*. Sous-muqueuse épaisse, œdématiée, congestionnée surtout dans la zone de Döllinger.

PLANCHE XIV. (Verick. Obj. 6, oc. 2).

Fond d'un ulcère. Amibes dysentériques *a* dans un réseau conjonctif très délicat. Dans la sous-muqueuse, un nid d'amibes, formant colonie. Les amibes, mises en évidence dans cette figure, ne sauraient être confondues avec les leucocytes dégénérés *g. p.* constituant l'amas purulent qui occupe la cavité de l'ulcère.

PLANCHE XV. (Vérick. Obj. 0, oc. 2).

Large infiltration purulente dans la dysenterie amibienne. Abcès multiples A, amibiens développés dans la sous-muqueuse, s'ouvrant dans la cavité intestinale par des pertuis étroits développés à travers la muqueuse, et formant des ulcères à bords largement décollés. Sur un côté, on voit une verrucosité dont l'intérieur est envahi presque totalement par un vaste abcès amibien avec des logettes secondaires; le pourtour de cette surélevure est creusé par des pertuis où les amibes ont pénétré en produisant du tissu de nécrose; partout ailleurs, la muqueuse y est saine. Des amibes *a* sont disséminées dans la cavité et la paroi des abcès.

VI

NOTE SUR L'ÉTAT VERMOULU DU CERVEAU

PAR

M. GIUSEPPE FICAI

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. DIEULAFOY A L'HÔTEL-DIEU)

(PLANCHE XVI)

L'état vermoulu du cerveau est le nom que M. Pierre Marie a donné à une « destruction limitée de la substance grise corticale, avec production d'alvéoles. »

Une note sur ce sujet a été présentée à la Société de neurologie par M. Dougherty; et récemment par M. Leri, dans son rapport au Congrès de médecins aliénistes et neurologistes de Lille.

C'est sous l'inspiration de M. Pierre Marie que je reprends cette étude, et tout d'abord, je dois lui témoigner ma très vive reconnaissance pour les conseils, qu'il m'a donnés pour ce travail. Dans son service à Bicêtre, j'ai pris quatre cerveaux, qui présentaient cet « état vermoulu » et ont été l'objet de mes recherches. J'ai effectué mes travaux dans le laboratoire de M. le professeur Dieulafoy, à l'Hôtel-Dieu, et je lui exprime ma gratitude pour l'hospitalité qu'il a bien voulu m'accorder.

L'état vermoulu du cerveau est une *lésion sénile*; et l'on observe avec l'atrophie sénile des circonvolutions. Dans les cerveaux que j'ai examinés, les lésions étaient de préfé-

rence localisées dans le lobe temporal, où, au nombre de trois à quatre, elles atteignent leur maximum de grandeur, c'est-à-dire un centimètre et un centimètre et demi de diamètre. Dans le lobe frontal, on en rencontrait aussi, mais elles étaient de dimensions plus petites. Dans un seul cas, (observation II), nous les avons trouvées dans le lobe occipital. Aucun des quatre cerveaux ne présentait de trace d'état vermoulu dans le cervelet; néanmoins M. Leri dit qu'on peut quelquefois l'y retrouver. Il faut remarquer que dans les circonvolutions frontales du cerveau de l'observation n° IV. particulièrement dans la deuxième et troisième, on y apercevait un *aspect grenu* de l'écorce, très nette et très caractéristique, comparable à la surface d'un foie cirrhotique.

Le siège d'élection de l'état vermoulu est l'extrémité des circonvolutions et la partie superficielle des sillons.

La lésion passe d'une circonvolution à la voisine, sans pénétrer dans le sillon intermédiaire, mais elle prend le chemin détourné du pli de passage le plus proche, elle prend ainsi souvent une forme en V; d'autres fois l'extrémité de deux circonvolutions voisines est altérée isolement (Léri). Néanmoins, j'ai vu sur le fond des sillons un certain degré d'état vermoulu, toujours très peu accentué; ce fait a déjà été remarqué par M[me] Déjerine.

Si on regarde à l'œil une écorce avec état vermoulu, on voit des lésions de continuité qui sont tout à fait comparables à une vraie ulcération de la substance grise, avec bords irréguliers, circinés, festonnés, de couleur jaune brunâtre. Le fond de cette ulcération atteint à peu près la limite des deux substances grise et blanche; ses parois ne sont pas taillées à pic; mais elles descendent obliquement vers le fond, de telle sorte que sur une coupe perpendiculaire à la circonvolution, l'ulcération revêt l'apparence d'un cône, dont la base répond à la surface de l'écorce. Lorsqu'on observe une lésion de formation récente, la pie-mère est légèrement déprimée, rarement épaissie; mais lorsque la lésion s'est agrandie, la méninge s'amincit, se perfore, et, le plus souvent, disparaît au centre. Elle persiste sur les bords qu'elle prolonge et se replie sur les marges de l'ulcération.

A l'examen microscopique avec coloration à l'hématoxyline-éosine, on voit une lésion de continuité de l'écorce en forme de cône, dont le sommet atteint les fibres myéliniques, qui s'épanouissent à l'extrémité d'une circonvolution. Les bords sont minces, formés par des languettes détachées de la couche corticale la plus superficielle, comme si celle-ci avait éclaté (Léri). Dans les parois et même dans le fond de l'ulcération, on voit aussi ces languettes qui représentent la paroi des cavités kystiques éclatées. Les bords et le fond sont limités par une couche névroglique plus épaisse sur les bords, à mailles dans le fond, avec cellules. Dans le voisinage, on voit des petites cavités closes, presque toujours dans la partie la plus superficielle de la couche grise, à contours irréguliers et quelquefois dans ces cavités on voit la trace d'un mince reticulum fibrillaire.

Si ce que je viens de dire est presque toujours la règle, *lorsqu'il s'agit d'une ulcération confirmée*, il faut mettre ici en valeur quelques remarques, qui nous semblent avoir une certaine importance pour la pathogénie de ce processus. Les lésions initiales de l'état vermoulu de l'écorce peuvent se présenter sous deux variétés de forme : l'une, avec lésions plus accentuées dans la surface de l'écorce, l'autre dans la profondeur. Ces deux variétés sont en rapport direct avec l'origine de ce processus, qui peut ou bien commencer directement en surface, puis s'approfondir dans la couche grise; ou bien commencer dans les couches sous-corticales avec formations des multiples cavités kystiques. Dans ce deuxième cas, on constate toujours dans les bords de l'ulcération consécutive les mêmes languettes, qui représentent la couche corticale superficielle éclatée.

En effet, dans le voisinage d'une ulcération corticale typique, on observe en différents endroits une disparition du réticulum d'Exner; on voit un enfoncement de la surface de l'écorce en forme de V, limité par une couche névroglique. On a l'impression qu'il s'agit d'un premier degré d'une véritable petite ulcération.

Ici, la pie-mère se présente avec un léger degré d'épaississement et d'infiltration cellulaire, et c'est ici que nous

avons retrouvé des lésions de *dégénérescence calcaire* des vaisseaux (fig. 1). Ainsi nous nous demandons si on doit rapprocher la destruction corticale sénile d'Alzheimer de ces premières phases d'état vermoulu.

A côté de ces lésions, on observe dans une circonvolution atteinte d'état vermoulu, presque toujours au-dessous de la couche du réseau d'Exner sclérosé, coloré avec les différents colorants plus intensément, une ou plusieurs cavités kystiques, à bords sclérosés, festonnés. Dans presque toutes, il y a un vaisseau, entouré de mêmes fibrilles en réseau, de noyaux névrogliques ou lymphocytiques, de granulations. Quelques-unes de ces granulations de la grandeur du noyau d'un mononucléaire, violacées avec l'hématoxyline, homogènes, sont constituées par la *substance amyloïde*, car avec la gomme iodée, elles se colorent en brun. Ces granulations de substance amyloïde sont fréquentes dans le cerveau des vieillards; mais il est remarquable de les avoir constatées en quantité considérable dans ces cavités et dans les parois des ulcérations. Lorsque la couche qui délimite en surface ces kystes éclate, l'ulcération se produit; à leur tour, les kystes du voisinage éclatent dans le premier et alors l'état vermoulu proprement dit se trouve être réalisé. Avec des coupes sériées, nous avons pu suivre toutes les étapes de ce processus. Cependant, il est un point important, sur lequel j'insiste, c'est qu'autour de ces cavités, j'ai constaté des lésions de *sclérose miliaire* typiques (fig. 1); mais nous aurons à étudier en détail cette lésion.

Le vaisseau qu'on retrouve dans ces cavités semble jouer un rôle important pour expliquer leur production. En effet, lorsqu'on examine l'écorce de ces cerveaux, on est frappé par l'aspect particulier qu'ils présentent. On voit autour des vaisseaux de la couche grise, jamais dans la couche blanche, une désintégration du tissu nerveux, caractérisée par la disparition des cellules nerveuses; il reste un réseau fibrillaire, très pâle, très mince, à mailles larges, avec quelques noyaux.

J'ai retrouvé une semblable désintégration autour d'un vaisseau (Planche XVI, fig. 2) qui, après avoir traversé

une cavité kystique pénètre dans le tissu nerveux, et j'ai pu le suivre sur un long trajet. Du point de pénétration au point où il disparaît, le tissu est raréfié, désintégré, réduit à un très délicat réseau de fibrilles très minces, très pâles avec de petits noyaux. De ce vaisseau partent des ramifications; autour de ces ramifications l'on voit le même processus de désintégration.

Cette forme de *désintégration péri-vasculaire* suit le

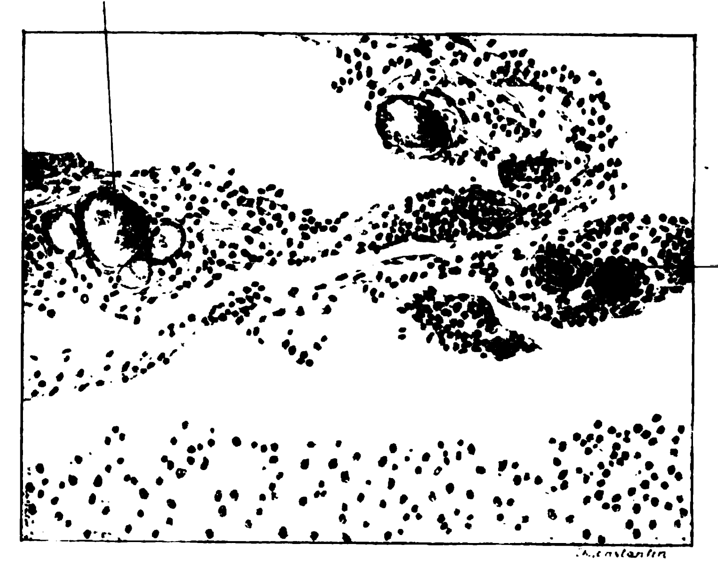


Fig. 1. — Dégénérescence calcaire de plusieurs vaisseaux de la pie-mère (Obs. IV.)

chemin d'un vaisseau d'une de ces cavités kystiques et les épanchements hémorragiques sont exceptionnels. Je n'ai pu en constater qu'une seule fois.

L'écorce des quatre cerveaux examinés présentait la *sclérose miliaire*, lésion que M. Léri aussi a retrouvée associée à l'état vermoulu. Cette altération, décrite par Redlich, Marinesco, est caractérisée par la présence dans la couche grise des circonvolutions de plaques rondes, à contours bien nets, dont la coloration intense tranche sur le fond de la préparation (hématoxiline-éosine). Elles sont quatre à cinq fois plus grosses qu'une cellule ganglionnaire.

D'après Redlich, elles seraient plus nombreuses dans la couche des petites cellules pyramidales. Lorsqu'il n'y en avait pas dans cette couche, j'ai pu les trouver, très nettes, dans la couche moléculaire, autour des vaisseaux qui, de la pie-mère, pénètrent dans l'écorce. Presque toujours les ulcérations, les cavités kystiques, les foyers de désintégration sous-corticale sont entourés de plaques de sclérose miliaire. Dans d'autres cas, les plaques de sclérose miliaire, très nombreuses (15-20), très rapprochées les unes des autres, étaient disposées comme en foyer. Dans les couches profondes de l'écorce, je n'en ai rencontré que très rarement.

Les plaques de sclérose miliaire renferment, d'après Redlich et Léri, soit un vaisseau, soit une cellule nerveuse altérée, soit des noyaux. J'ai observé avec une très grande fréquence qu'elles sont situées à côté d'un vaisseau (*sclérose miliaire juxtavasculaire*), et leur structure finement fibrillaire rappelle l'aspect d'un flocon d'ouate (Redlich).

Avec la coloration de Nissl, à côté de lésions que l'on considère souvent comme indices de sénilité, j'ai observé, au niveau de la couche superficielle de l'écorce, dans la *lumina zonalis* et la *lumina granularis externa*, que, dans le voisinage de l'ulcération, il y a une disparition complète des cellules. On y voit seulement des noyaux. et un réseau fibrillaire d'épaisseur variable s'est substitué au réseau d'Exner. Dans la couche des petites et grandes cellules pyramidales, il y a un degré d'atrophie qui, dans quelques cas, est très accentué. Les cellules ont diminué de volume, elles ont un aspect rond, ovalaire, peu colorables; les noyaux sont à la périphérie, et quelquefois sont entourés de fins grains de poussière. On voit souvent une infiltration très accentuée des noyaux dans la *lamina granularis interna*.

La méthode de Weigert met en évidence la disparition des fibres tangentielles; le réseau d'Exner est remplacé par la névroglie; les fibres radiées sont considérablement raréfiées du côté correspondant à l'ulcération.

Les vaisseaux des cerveaux que je viens d'examiner macroscopiquement étaient très altérés. Au microscope, la sclérose vasculaire était même très intense dans les plus

petites artères. Dans la pie-mère, soit en correspondance des ulcérations, soit dans le voisinage, les vaisseaux présentent des lésions d'artério-sclérose qui réduisent leur lumière quelquefois aux dernières limites; et, toutefois, il était encore possible d'affirmer avec certitude que le vaisseau n'était pas oblitéré. A plusieurs reprises, la prolifération de l'endothélium des capillaires était évidente, particulièrement au niveau des cavités kystiques et des foyers de désintégration. Certains vaisseaux de la pie-mère, au-dessous des ulcérations, présentaient la dégénérescence calcaire. Dans la figure 1, on voit la pie-mère infiltrée de cellules rondes, avec quatre vaisseaux (à gauche) dont la lumière est occupée par de la substance calcaire, homogène, réfringente. A droite, on voit un vaisseau dont les parois sont homogènes, épaissies, avec des striations. Dans la lumière de ce vaisseau, il y a un dépôt de sels calcaires disposés en deux couches concentriques qui l'ont complètement oblitéré. Ces formes de dégénérescence calcaire des vaisseaux de la méninge sont analogues aux productions calcaires que l'on retrouve dans les plexus choroïdes.

Pour expliquer l'évolution de l'état vermoulu, il me semble que, de tout ce que je viens d'exposer, il faut mettre en relief :

1° La sclérose vasculaire et la dégénérescence calcaire des vaisseaux de la pie mère;

2° La sclérose névroglique corticale ;

3° La sclérose miliaire;

4° La désintégration périvasculaire.

Ces altérations sont constantes dans l'écorce des cerveaux avec état vermoulu.

L'artério-sclérose très accentuée, la dégénérescence calcaire des vaisseaux déterminent l'atrophie, la nécrobiose des cellules nobles de l'écore, dont la conséquence est la disparition du réseau d'Exner, (fibres tangentielles) et la raréfaction des fibres radiées. Ces lésions vasculaires se traduisent par une mauvaise circulation sanguine, qui en même temps se révèle par la sclérose corticale névroglique et par la sclérose miliaire juxtavasculaire.

Puis survient la désintégration périvasculaire, dont l'aboutissant est la formation de cavités kystiques. Ces cavités éclatent, soit du fait de l'augmentation de pression interne (ce qui paraît le plus vraisemblable et qui explique la persistance des languettes aux bords de l'ulcération) soit du fait de la disparition de la couche névroglique superficielle. Celle-ci est la dernière phase de ce processus destructif de la substance grise de l'écorce : *l'état vermoulu* se trouve alors être constitué.

Obs. I. — Courd.,... (Bicêtre, service de M. Pierre Marie). VII-1906.

Autopsie. Cerveau. — Dans la partie antérieure de la 2ᵉ circonvolution frontale, il y a deux petites ulcérations de la substance grise, avec bords festonnés, de couleur jaune, d'un demi-centimètre de diamètre. Trois ulcérations, plus grandes, sont dans le lobe temporal droit.

Examen histologique. — (Hématoxyline-éosine. V. Gieson, Weigert. Nissl).

Méninges pas infiltrées, ni épaissies. Vaisseaux des méninges sclérosés. Les grandes ulcérations atteignent la limite entre les deux couches, blanche et grise. Bords des ulcérations plus sclérosés que le fond. Cavités kystiques sous-corticales avec un vaisseau sclérosé, pas oblitéré. Différents degrés de désintégration périvasculaire sous-corticale. Sclérose sous-pie-mérienne. Sclérose miliaire autour des ulcérations et juxtavasculaire, fibres tangentielles disparues, fibres radiées, raréfiées.

Lésions d'atrophie cellulaire autour des ulcérations et dans les territoires où il y a désintégration périvasculaire. Déformation globuleuse des cellules pyramidales, migration périphérique du noyau. Cellules avec protoplasma poussiéreux.

Obs. II. — Lesag..... (Bicêtre, service de M. Pierre Marie). VII, 1906

Autopsie Cerveau. — Etat vermoulu dans le lobe frontal gauche (I-II circonvolutions) temporal (I-II) et occipital droit (I circ. :).

Les lésions du lobe frontal et pariétal sont petites; les plus grandes dans le lobe pariétal.

Examen histologique. — Ulcérations corticales très petites limitées par une couche névroglique. Parois des ulcérations plus grandes formées de fibrilles enchevêtrées avec noyaux. Désintégration périvasculaire sous-corticale. Sclérose sous-pie-mérienne. Sclérose miliaire. Prolifération de l'endothélium des capillaires dans le territoire des ulcérations. Sclérose des vaisseaux de la pie-mère. Granulations de substance amyloïde autour des cavités kystiques. Il faut remarquer que le siège où nous avons retrouvé de préférence la sclérose miliaire est, dans la couche la plus superficielle de l'écorce et particulièrement à

côté des petits vaisseaux, qui de la pie-mère pénètrent dans l'écorce (*sclérose miliaire juxtavasculaire*).

Obs. III. — Col..... (Bicêtre, service de M. Pierre Marie). I, 1907.

Autopsie Cerveau. — « Etat vermoulu » d'un degré prononcé dans le lobe pariétal; dans la partie antérieure de la I, II F. l'écorce présente un *aspect grenu* typique.

Artério-sclérose très accentuée. Vaisseaux tortueux avec dilatations et grosses plaques athéromateuses.

Examen histologique. — Début d'état vermoulu dans le fond d'un sillon. Vaisseaux qui, de la pie-mère, pénètrent dans l'écorce entourés de plaques de sclérose miliaire. Cavités kystiques sous-corticales. Désintégration périvasculaire très nette, qui suit les ramifications des vaisseaux. Vaisseaux de la pie-mère très sclérosés, sclérose sous-pie-mérienne. Granulations multiples de substance amyloïde (gomme-iodée) dans les couches superficielles de l'écorce, autour des lésions initiales d'état vermoulu. Quelques vaisseaux de la pie-mère avec dégénérescence calcaire.

Obs. IV. — Gal... (Bicêtre. Service de M. Pierre Marie). I, 1907.

Autopsie. Cervéau. — Le cerveau présente des lésions d'état vermoulu dans les lobes temporal et frontal, ici avec un diamètre d'un centimètre.

Examen histologique. — Sclérose miliaire en foyers. 15-20 plaques voisines. Vaisseaux de la pie-mère avec dégénérescence calcaire. Léger degré d'infiltration de la pie-mère en correspondance des ulcérations corticales. Granulations de substance anyloïde.

BIBLIOGRAPHIE

P. Marie. — *Revue de Neurologie*, 1900, p. 733.
P. Marie. — *Congrès de Neurologie*, 1900. Paris.
P. Marie. — *Revue de Neurologie*, 1905, p. 1229.
Dougherty. — *Revue de Neurologie*, 1904, 1239.
Léri. — Le cerveau sénile. — *Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France*. Lille. Août 1906.
Ficaï. — *Bulletin de la Société anatomique de Paris*. Mai 1907.

EXPLICATION DE LA PLANCHE XVI

Fig. I. — État vermoulu du cerveau. Partie moyenne de la II c. T. (Obs. IV.) On voit une vaste cavité kystique sous-corticale. La couche plus superficielle de l'écorce persiste encore, mais sclérosée. Plaques de *sclérose miliaire* (5 à gauche et 2 en bas).

Fig. II. — Désintégration périvasculaire de l'écorce en correspondance d'une cavité kystique sous-corticale. Le tissu, autour d'un vaisseau et des ramifications, est *désintégré, raréfié*; il est réduit à un mince réseau fibrillaire, avec quelques noyaux. (Obs. N. III.)



Fig. 1

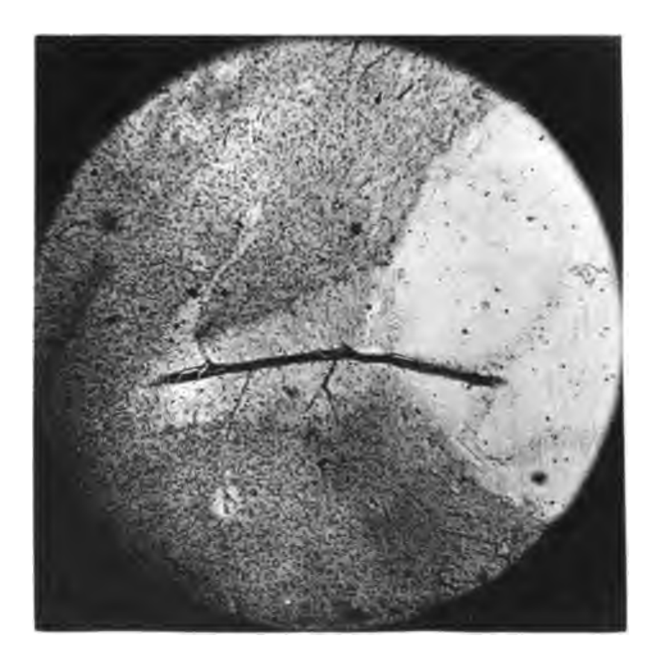


Fig. 2

Masson et Cie, Editeurs

VII

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ANÉMIE CORPUSCULAIRE

PAR

M. LEFAS

Ancien interne des hôpitaux
Préparateur à la Faculté de médecine.

L'étude d'un cas d'anémie avec cachexie grave nous a paru intéressant à exposer par ce fait que nous avons réussi expérimentalement à inoculer le parasite supposé.

C'est, comme nous le dirons plus loin, le second fait de ce genre que nous publions[1].

Obs. — Mlle Lambert (Marie), couturière, nous est adressée le 20 mars 1907. La malade est âgée de 42 ans; née à Rio Grande do Sul (Brésil) de parents Français, actuellement vivants et en bonne santé, elle a quitté l'Amérique à l'âge de 5 ans et habite depuis Paris.

Durant les cinq années passées à l'étranger, la malade n'a présenté aucune indisposition ni aucun symptôme relevable de la malaria; il en est de même des parents qui nous ont affirmé qu'à Rio Grande les fièvres intermittentes étaient rarement observées.

Mais, dans son enfance, la malade a été très éprouvée : elle a présenté, outre les symptômes d'une affection intestinale de nature difficile à préciser, successivement la rougeole, la coqueluche, la scarlatine, la fièvre typhoïde, les oreillons, enfin de nombreux panaris, bénins du reste. Cette susceptibilité aux infections se retrouve encore dans le fait d'un phlegmon diffus du pied que présenta la malade et qui, incisé,

1. V. Lefas. L'anémie corpusculaire. *Arch. gén. de Méd.*, 1905, p. 705, et *Tèse de Firenze*, 1905-06.

A l'examen microscopique avec coloration à l'hématoxyline-éosine, on voit une lésion de continuité de l'écorce en forme de cône, dont le sommet atteint les fibres myéliniques, qui s'épanouissent à l'extrémité d'une circonvolution. Les bords sont minces, formés par des languettes détachées de la couche corticale la plus superficielle, comme si celle-ci avait éclaté (Léri). Dans les parois et même dans le fond de l'ulcération, on voit aussi ces languettes qui représentent la paroi des cavités kystiques éclatées. Les bords et le fond sont limités par une couche névroglique plus épaisse sur les bords, à mailles dans le fond, avec cellules. Dans le voisinage, on voit des petites cavités closes, presque toujours dans la partie la plus superficielle de la couche grise, à contours irréguliers et quelquefois dans ces cavités on voit la trace d'un mince reticulum fibrillaire.

Si ce que je viens de dire est presque toujours la règle, *lorsqu'il s'agit d'une ulcération confirmée*, il faut mettre ici en valeur quelques remarques, qui nous semblent avoir une certaine importance pour la pathogénie de ce processus. Les lésions initiales de l'état vermoulu de l'écorce peuvent se présenter sous deux variétés de forme : l'une, avec lésions plus accentuées dans la surface de l'écorce, l'autre dans la profondeur. Ces deux variétés sont en rapport direct avec l'origine de ce processus, qui peut ou bien commencer directement en surface, puis s'approfondir dans la couche grise; ou bien commencer dans les couches sous-corticales avec formations des multiples cavités kystiques. Dans ce deuxième cas, on constate toujours dans les bords de l'ulcération consécutive les mêmes languettes, qui représentent la couche corticale superficielle éclatée.

En effet, dans le voisinage d'une ulcération corticale typique, on observe en différents endroits une disparition du réticulum d'Exner; on voit un enfoncement de la surface de l'écorce en forme de V, limité par une couche névroglique. On a l'impression qu'il s'agit d'un premier degré d'une véritable petite ulcération.

Ici, la pie-mère se présente avec un léger degré d'épaississement et d'infiltration cellulaire, et c'est ici que nous

avons retrouvé des lésions de *dégénérescence calcaire* des vaisseaux (fig. 1). Ainsi nous nous demandons si on doit rapprocher la destruction corticale sénile d'Alzheimer de ces premières phases d'état vermoulu.

A côté de ces lésions, on observe dans une circonvolution atteinte d'état vermoulu, presque toujours au-dessous de la couche du réseau d'Exner sclérosé, coloré avec les différents colorants plus intensément, une ou plusieurs cavités kystiques, à bords sclérosés, festonnés. Dans presque toutes, il y a un vaisseau, entouré de mêmes fibrilles en réseau, de noyaux névrogliques ou lymphocytiques, de granulations. Quelques-unes de ces granulations de la grandeur du noyau d'un mononucléaire, violacées avec l'hématoxyline, homogènes, sont constituées par la *substance amyloïde*, car avec la gomme iodée, elles se colorent en brun. Ces granulations de substance amyloïde sont fréquentes dans le cerveau des vieillards; mais il est remarquable de les avoir constatées en quantité considérable dans ces cavités et dans les parois des ulcérations. Lorsque la couche qui délimite en surface ces kystes éclate, l'ulcération se produit; à leur tour, les kystes du voisinage éclatent dans le premier et alors l'état vermoulu proprement dit se trouve être réalisé. Avec des coupes sériées, nous avons pu suivre toutes les étapes de ce processus. Cependant, il est un point important, sur lequel j'insiste, c'est qu'autour de ces cavités, j'ai constaté des lésions de *sclérose miliaire* typiques (fig. 1); mais nous aurons à étudier en détail cette lésion.

Le vaisseau qu'on retrouve dans ces cavités semble jouer un rôle important pour expliquer leur production. En effet, lorsqu'on examine l'écorce de ces cerveaux, on est frappé par l'aspect particulier qu'ils présentent. On voit autour des vaisseaux de la couche grise, jamais dans la couche blanche, une désintégration du tissu nerveux, caractérisée par la disparition des cellules nerveuses; il reste un réseau fibrillaire, très pâle, très mince, à mailles larges, avec quelques noyaux.

J'ai retrouvé une semblable désintégration autour d'un vaisseau (Planche XVI, fig. 2) qui, après avoir traversé

Polyn. neutro : 62; — lympho. 16; — mono. 20; — F. de passage : 1; — Polyn. éosin. 1.

L'opération ne fut suivie chez la malade d'aucun autre incident qu'une ecchymose sans thrombus qui disparut rapidement (la malade est sujette au purpura et aux épistaxis).

Le 13 avril (23 jours après) le sang du lapin fut de nouveau examiné

Globules rouges.	4.100.000
Leucocytes	20.800

Polyn. neutr. 44; — lymph. 28; — mono. 26; — F. de passage 2; — Éosin. 0.

Un certain degré de polychromatophilie.

Quelques corpuscules extra-globulaires, d'autres dans des polynucléaires, quelques-uns enfin assez rares, ayant de 1 à 2 μ de diamètre, dans les hématies.

Les premiers jours, l'animal présente de la diarrhée.

Le 30 avril (40 jours après l'inoculation) nouvel examen :

Globules rouges.	4.900.000
Hémoglobine	58 p. 100
Leucocytes	6.800

Polyn. neutr. 35,5; — lympho. 50; — mono. 13; — Polyn. éosin. 1,5.

Quelques rares corpuscules dans les hématies; on en voit dans d'assez nombreux polynucléaires au nombre d'un. Pas de myélocytes ni d'hématies nucléées.

L'animal est sacrifié. Le foie et la rate ne présentent pas de modifications apparentes.

On pratique des frottis de la rate : ceux-ci, fixés 24 heures à l'alcool absolu, sont colorés au Giemsa différencié comme il a été dit plus haut. Ils montrent d'assez nombreux corps parasitaires libres, inclus dans des hématies et surtout dans des grandes cellules claires, uni-nucléées, à large protoplasma. Les plus gros de ces corps ont un diamètre de 1,9 à 2,8 μ, mais la plupart n'ont que 1 à 1,6 μ. La majorité est arrondie; les plus gros sont un peu réniformes, d'autres en voie de scission directe. Leurs contours sont réguliers et ils sont colorés en bleu franc (fig. 2).

Les coupes de la rate (alcool absolu, inclusion à la paraffine et coupes à 1/600, même coloration) ne montrent rien de bien particulier en ce qui concerne les corpuscules de Malpighi; dans la pulpe les cordons de Billroth sont bien apparents et il existe une assez forte congestion. On voit des corpuscules parasitaires dans certaines hématies; les cellules de la pulpe montrent quelques myélocytes neutrophiles et quelques hématies nucléées.

La plupart des parasites, bien colorés en bleu et réguliers (fig. 3) sont visibles; souvent groupés par deux ou plus dans des cellules mo-

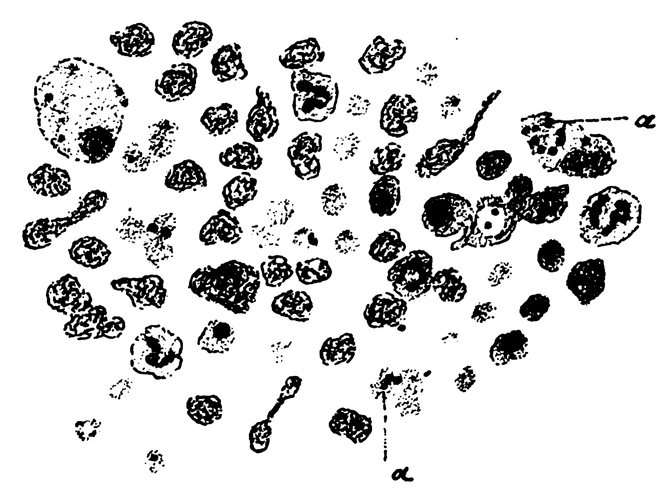


Fig. 2. — Frottis de rate. Obj. immers. 3 mill. (Zeiss) ocul. 4. Giemsa.
***a, a,* parasites.**

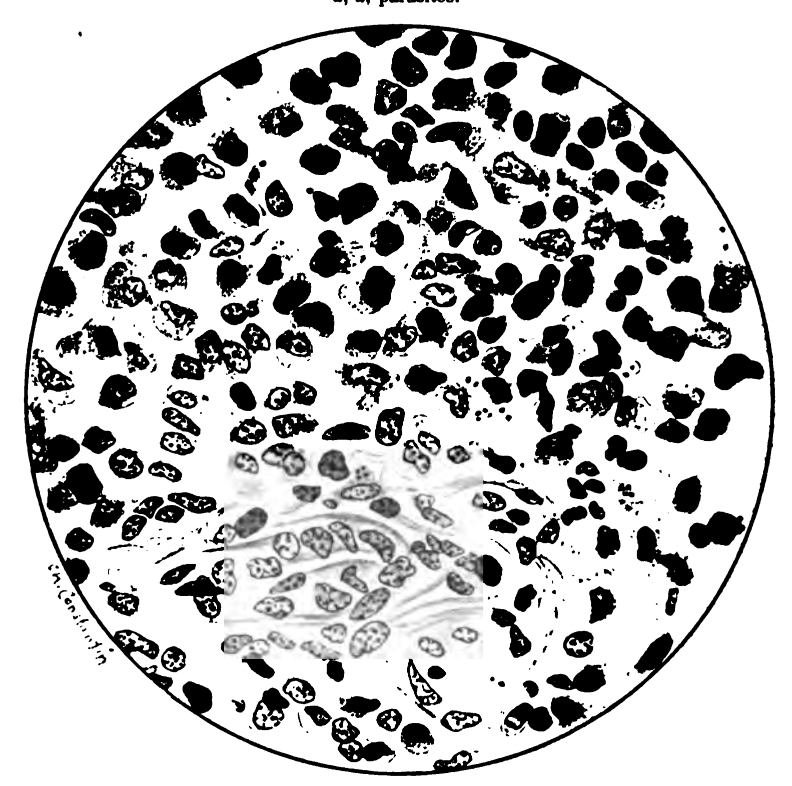


Fig. 3. — Section de la rate. Obj. immers. 3 mill. (Zeiss). Ocul. 3 Giemsa. On voit un certain nombre de parasites.

nonucléées et claires qui semblent être des cellules fixes du réticulum et dont le protoplasma est pâle et gonflé et le noyau peu teinté.

Le foie est simplement congestionné ainsi que les reins.

Quelle est la nature des corpuscules rencontrés et inoculés par nous?

Il est impossible qu'il s'agisse de granulations basophiles : la présence de certains de ces corps au nombre d'un seul dans des leucocytes suffirait à le prouver. De plus les granulations basophiles sont multiples, le plus souvent fines, inégales et disposées en couronne.

Nous avons vu de plus que nos parasites se différencient nettement des plaquettes de Bizzozero, si l'on avait soin de bien différencier par l'orange-tannin.

Quant aux divers hématozaires de la malaria, il est impossible de pouvoir les confondre avec les formations reproduites dans nos figures. Il en est de même des parasites si spéciaux du kala-azar.

Aussi n'hésitons-nous pas à considérer notre malade comme atteinte de l'affection décrite par nous en 1905 sous le nom d'anémie corpusculaire; voici les caractères donnés en effet par nous à cette époque :

Présence dans le sang de corps arrondis, rarement ovales, au nombre d'un, rarement de deux, par globule rouge, siègeant le plus souvent à la périphérie de celui-ci, parfois dans les polynucléaires. Zone de décoloration périphérique. Diamètre de 1,5 à 2,5 μ pour les corps ronds, de 3 à 3,5 μ (grand diamètre) pour les corps ovales.

Inoculation positive au lapin dans la veine : présence des corps dans le sang au bout de dix-sept à vingt-quatre jours, plus nombreux dans la rate et alors souvent groupés dans une cellule, plus inégaux et souvent plus gros que dans le sang.

Ajoutons ce que nous avons constaté depuis la publication de notre travail de 1905, qu'après l'inoculation il peut se produire de la leucocytose avec disparition des éosinophiles, enfin que si on abandonne l'animal à lui-même celui-ci au bout d'un mois environ ne présente plus de cor-

puscules dans le sang et que cette disparition coïncide avec une poussée de leucocytose : à ce moment les parasites sont encore présents dans la rate.

Nous espérons que d'autres observations confirmeront notre travail : la petitesse des parasites peut à première vue les faire penser inaperçus, mais, dans la rate de l'animal inoculé, leur aspect reproduit sur deux des figures de ce travail est assez net pour les faire reconnaître facilement si l'on observe la technique appropriée que nous avons indiquée plus haut.

RECUEIL DE FAITS

NOUVELLE OBSERVATION DE FILARIA LOA

PAR MM.

R. WURTZ et L. NATTAN-LARRIER

L'un de nous a publié, il y a trois ans, l'observation d'une malade atteinte de Filaria Loa, et présentant différentes particularités intéressantes. En voici un nouveau cas, ayant montré tous les signes cliniques de l'œdème du Calabar, et qu'il nous a été donné d'observer récemment à l'hôpital des Dames Françaises, à Auteuil.

L. Agé de 29 ans, agent commercial au Congo, entre à l'hôpital le 2 mars 1907. Dans ses antécédents héréditaires, on ne trouve rien de bien particulier; ses parents sont encore vivants et bien portants. Il a eu quatre frères, dont deux sont morts en bas âge, à 20 mois environ; l'un d'eux d'une méningite. Les deux frères vivants sont très vigoureux, et ont 32 et 16 ans.

Antécédents personnels :

L. n'a jamais été malade dans son enfance; il a toussé cependant un peu vers l'âge de 6 ans, mais n'a jamais été obligé de s'aliter. Il a eu l'influenza au moment de l'épidémie de 1889. Il contracta une fièvre typhoïde en 1896, alors qu'il était infirmier de la flotte à l'hôpital de Saint-Maudrier, durant son service militaire. Il passa vingt mois de son service en Grèce et en Crète, et n'y contracta aucune maladie.

Il partit pour le Congo à la fin de 1903, dans d'excellentes conditions physiques : vigoureux, solidement bâti, jouissant d'une excellente santé.

A son arrivée, l'humidité et la chaleur lui donnent des « bour-

bouilles. » Presque aussitôt, il s'enfonce dans l'intérieur, et fait quinze jours de pirogue et six jours de marche. En arrivant au poste de M' Bomo, où il était parvenu par la rivière Likouala, affluent du Congo, il eut son premier accès de fièvre. Il n'avait pas employé de moustiquaire, et il y avait beaucoup de moustiques.

Ce premier accès se produisit vers le sixième mois de son séjour au Congo. Les accès se répétèrent, mais avec une intensité et une durée irrégulières; ils cédèrent à la quinine. Le malade se mit à la quinine préventive, 0gr,25 tous les deux ou trois jours, et les accès s'espacèrent et s'atténuèrent de plus en plus. Durant les deux années et demie de son séjour, il eut encore une douzaine d'accès, les derniers étant tout à fait frustes. Mais la température ne dépassa jamais 38°,5, tant au début que dans les derniers accès. A ce moment là, les urines auraient été très colorées, et ses yeux jaunes; mais ces symptômes cédèrent rapidement à un vomitif et un purgatif, ce subictère n'ayant duré que deux ou trois jours.

En mars 1906, six mois avant de rentrer en France, étant encore au poste de M' Bomo, il fut atteint d'une entérite avec selles muqueuses, contenant de la graisse et du sang. Les selles étaient fréquentes, jusqu'à dix-huit par jour. Le malade ignore si à ce moment il avait des hémorroïdes, la région anale était, toutefois, le siège d'une inflammation douloureuse.

A ce moment, la région hépatique était sensible à la pression, mais il n'avait pas d'ictère. Cette entérite persista jusqu'à son retour en France.

Première apparition de la filaire. — Vers la même époque, il y a un an environ, il sentit tout à coup un corps étranger dans son œil droit. Se regardant dans une glace, il vit serpenter une filaire sur sa sclérotique, au-dessous de la conjonctive. Cette filaire avait environ 3 millimètres de longueur, et le diamètre d'un gros fil; elle était incolore, et animée d'ondulations progressives se produisant sur un rhytme d'une ondulation et demie à peu près par seconde.

Ces mouvements s'accompagnaient d'une sensation douloureuse chaque fois que le parasite allait se montrer, son arrivée était annoncée par une gène dans la région temporale droite, au niveau de laquelle la filaire évoluait pendant une demi-journée. Elle arrivait ensuite à la limite interne de la paupière supérieure droite, s'engageait à son intérieur, entre l'épiderme et le derme, ou dans l'épaisseur de celui-ci (d'après les dires du malade); en tous cas, à l'extérieur du cartilage tarse, puisque le malade voyait les ondulations du parasite sur sa paupière rabattue sur l'œil.

Pour traverser la paupière, la filaire mettait une heure environ; arrivée à l'angle interne de l'œil, elle s'engageait soit vers la base du nez, soit vers la conjonctive, et, après en avoir doublé le cul-de-sac, apparaissait sur le globe même de l'œil.

Un badigeonnage de teinture d'iode appliqué une fois par le malade sur le côté externe de son nez arrêta la marche du parasite, qui, après avoir retraversé l'œil, retourna dans la région temporale droite, d'où il était venu.

Durant les six derniers mois de son séjour en Afrique, le malade constata cinq ou six apparitions de la filaire, qui suivait toujours un trajet à peu près identique au niveau de l'œil droit. Depuis le retour en France (août 1906), la ou les filaires n'ont pas reparu.

(Craw-Craw). Durant son séjour sur le bateau qui le ramenait, le malade fut atteint de Craw-Craw ; il présenta cinq ou six ulcérations au niveau des jambes.

Depuis cette époque, le malade s'est aperçu que le soir ses jambes enflaient, mais il s'agissait d'un œdème à disposition assez particulière : c'était un œdème local, en placards larges environ comme le creux de la main, ne donnant pas au membre l'aspect cylindrique des œdèmes habituels.

Les limites des placards étaient assez nettes ; la pression ou les mouvements des muscles sous-jacents déterminaient de la douleur à leur niveau.

On constatait, en outre, au niveau de ces régions œdématiées, de petites taches ecchymotiques d'un rouge vif le soir, rouge veineux le lendemain matin, disposées sans ordre, et présentant des dimensions variables : tantôt de larges plaques, tantôt des petechies isolées.

Au bout de 2 à 3 jours la coloration de ces plaques s'atténuait jusqu'à disparaître alors que de nouvelles plaques apparaissaient. Ces lésions siégeaient aux deux jambes sans symétrie bien nette. En novembre 1906, le malade remarqua que ses urines laissaient déposer au fond du vase un sédiment adhérent, rosâtre, apparaissant après refroidissement, l'urine présentait un abondant dépôt floconneux sans toutefois que le malade ait constaté une odeur putride ou ammoniacale.

Le malade n'avait pas de cystite : durant son séjour au Congo, il avait eu une uréthrite blennorragique de peu de durée mais qui s'accompagna d'orchite ; cette uréthrite ne laissa du reste aucune trace.

État actuel. Janvier 1907.

Rentré depuis 6 mois en France le malade n'a plus présenté d'accès de fièvre, son entérite a disparu, et grâce à une vie sans excès, avec une alimentation excellente il a augmenté rapidement de poids : en 4 mois de 24 livres. C'est un individu sobre, grand fumeur toutefois, et il présente de temps à autre des douleurs retro-sternales. A son entrée à l'hôpital on constate un œdème localisé au genou, au tiers moyen de la jambe, et au cou de pied ; cet œdème est d'une consistance spéciale, rénitent et gardant longtemps l'empreinte du doigt.

On relève au niveau des cuisses, des jambes et des pieds, de petites ecchymoses, isolées ou agminées, larges pour la plupart de 1/4 à 1/2 centimètre de diamètre, à bords irréguliers et dentelés.

Leur couleur varie du rouge vif au jaune en passant par le violet et le vert, cette évolution se fait en deux ou trois jours; elle est plus marquée le soir, par stase.

Quant à leur distribution, elle n'est pas limitée aux régions œdématiées.

On ne constate de taches ni sur l'abdomen, ni sur les membres supérieurs.

Le malade présente à l'avant-bras gauche, une petite tumeur située entre les tendons du grand palmaire et du cubital antérieur, ayant le volume d'un haricot, indolore et n'adhérent pas aux tendons; à l'avant-bras droit, il porte une tumeur double, en bissac, à la face dorsale, à cheval sur les tendons du long supinateur et du premier radial interne, elle semble adhérer aux gaines, et sa consistance est ferme, résistante.

Au niveau du bras, de l'avant-bras et du dos de la main, on constate un œdème qui augmente par le travail musculaire et qui est apparu depuis 3 semaines.

4 *mars*. — L'œdème de la main droite gagne le petit doigt, le malade accuse une sensation de douleur lancinante dans le bord cubital de la face dorsale de sa main; on y sent un noyau allongé d'induration douloureuse à la pression.

Au-devant du tibia gauche existent deux noyaux; au cou de pied gauche deux indurations diffuses; les taches ecchymotiques sont à peu près cantonnées au cou de pied.

On trouve le ganglion susépitrochléen gonflé à gauche; rien à droite.

6 *mars*. — Après administration du chloroforme, on incise l'avant-bras droit et on met à nu des gaines tendineuses, qui semblent triplées de grosseur, en un double faisceau. On pratique l'aspiration à la pipette, puis l'incision de la gaîne, et on ne trouve pas de liquide à son intérieur; c'est la paroi elle-même de la gaine qui est hypertrophiée et forme un tissu lardacé; on prélève un fragment de ce tissu, puis la plaie est refermée sans ablation des gaînes hypertrophiées.

7 *mars*. — Œdème très prononcé à la main opérée, pas de température, pas de douleur, pas de réaction générale.

8, 9, 10 *mars*. — Les indurations du cou de pied gauche semblent changer légèrement de place, se déplacer comme en diffusant en bas et en dehors, irrégulièrement.

Le soir elles sont beaucoup plus visibles et plus larges, les mêmes taches ecchymotiques existent toujours; elles ne disparaissent pas à la pression des doigts.

13 *mars*. — Ablation du ganglion susépitrochléen à la cocaïne; l'état général est toujours excellent, le malade ayant tous ses appareils physiologiques normaux. Apparition d'un œdème à la joue gauche.

14 *mars*. — Persistance de l'œdème de la joue gauche; le toucher buccal bidigital ne montre la présence d'aucun noyau d'induration. Rien à la parotide; rien à l'embouchure du canal de Sténon.

A 6 heures du soir, le malade fait appeler M. Leray, interne de garde, qui constate la présence d'une filaire sous la conjonctive oculaire droite sur la portion inféro-interne du globe oculaire.

Son extrémité libre cherche à se frayer, sous la conjonctive qu'elle soulève, un passage sur la sclérotique; elle décrit sur place des sinuosités qui ne la font pas progresser.

Le rythme des mouvements sinueux sur un point donné est d'environ une onde par seconde.

Le corps du parasiste, de l'épaisseur d'un petit fil, épais comme un gros cheveu blanc, est diaphane et sa présence n'est révélée à jour frisant que par ses mouvements et le soulèvement rythmé de la conjonctive.

Dans une partie du corps cependant, l'axe même du cylindre est plus opaque, blanc mat, correspondant probablement à un renflement viscéral du parasite.

L'extrémité visible de la filaire est terminée en doigt de gant, non effilée, mais arrondie et le cylindre-axe opaque s'arrête ou commence à environ 6 millimètres de cette extrémité.

Le corps de l'animal après 4 ou 5 sinuosités se perd sous la conjonctive au niveau de son sinus (portion équatoriale externe).

A l'aide d'une pince et d'un bistouri à cataracte, une boutonnière est faite dans la conjonctive, et on glisse par cette ouverture une aiguille à corps étrangers qui « charge » la filaire.

L'extrémité de l'aiguille est poussée aussitôt plus loin dans la conjonctive pour la fixer; mais, malgré l'adrénaline employée, l'extravasation sanguine et l'immobilisation progressive de la filaire sous l'influence des anesthésiques rendent le parasite de plus en plus difficile à voir.

L'heure étant tardive et les conditions opératoires des plus défectueuses, les tentatives faites pour amener au dehors de la boutonnière conjonctivale agrandie une anse du corps parasitaire sont restées vaines.

Toutefois une incision en masse de tout ce qui est chargé sur l'aiguille assure la section de la filaire invisible si elle est restée en place.

La portion de l'animal visible avait environ 3 cent. 1/3 de longueur, (toutes les sinuosités ramenées à une ligne droite).

15 *mars.* — Le malade n'a plus senti sa filaire dès le moment de l'intervention; il se souvient que lors des autres apparitions de ce parasite il l'avait senti s'en aller comme elle était arrivée; la filaire semble avoir été tuée.

Il n'y a pas de suites opératoires, la plaie conjonctivale est normale.

L'œdème de la joue persiste, la plaie de l'avant-bras est presque totalement fermée.

16 *mars.* — L'incision de l'avant-bras droit est complètement cicatrisée, sans suppuration.

L'œdème de la joue gauche diminue.

Il y a une légère vascularisation de la conjonctive incisée.

Le malade n'a pas senti sa filaire se diriger vers la région temporale comme après les premières apparitions. L'œdème du cou de pied et les taches ecchymotiques n'ont pas varié. Il y a une légère hypertrophie des ganglions inguino-cruraux des deux côtés.

17 *Mars*. — Apparition d'un œdème diffus de la main gauche ; l'œdème de la main droite (coté opéré) est complètement résorbé. Les taches ecchymotiques diminuent de nombre et de dimensions.

18 *Mars*. — L'œdème de la main gauche perd de sa tension, ces œdèmes ne s'accompagnent d'aucun changement morphologique apparent de l'épiderme ni du derme, il n'y a que peu de gêne à la pression et aux mouvements.

Le malade ressent des douleurs spontanées sur le trajet du nerf cubital du côté où on a enlevé le ganglion susépitrochléen. A la main droite il accuse une légère paresthésie cutanée au centre de la face dorsale, due à l'incision de quelque rameau superficiel du radial lors de l'intervention chirurgicale.

19 *Mars*. — Apparition d'un œdème de la joue droite, (région péri-commissurale) ne donnant rien de particulier au toucher bidigital.

20 *Mars*. — Le malade quitte l'hôpital. Son foie ne déborde pas les côtes. La rate est légèrement hypertrophiée. Il n'a pas eu de fièvre durant son séjour à l'hôpital.

Il a été traité à l'atoxyl, à la dose de 10 centigrammes par jour.

L'examen du sang a donné 52 p. 100 d'éosinophiles un peu avant l'entrée à l'hôpital. Pas de parasites, ni hématozoaires, ni micro-filaires.

L'examen histologique du ganglion et des fragments de tissu œdématié relevés à l'avant bras, a montré les particularités suivantes :

Les fragments fixés pendant vingt quatre heures dans le formol à 2 p. 100 ont été passés par l'alcool et coupés à la celloïdine.

Le tissu conjonctif fondamental est tuméfié; les fibrilles ont pris une apparence un peu floue, et il est difficile d'en suivre les contours, les cellules conjonctives sont très hypertrophiées; leur proloplasma présente des affinités basophiles très manifestes, et prend une forme rameuse; les noyaux sont arrondis ou ovalaires, très vésiculeux et contiennent un gros nucléole central. Bon nombre de ces cellules sont pourvues de deux, ou même de cinq à six noyaux : la multiplication nucléaire semble se faire parfois par karyokinèse.

Mais la multiplication directe est de beaucoup plus fréquente. Ces éléments possédent une réelle activité macrophagique, ils peuvent êtres bourrés de grosses granulations d'un jaune brun — ne présentent pas la réaction des pigments ferriques — plus rarement ils contiennent de gros grains à réaction éosinophilique résultant sans doute de la désintégration des cellules éosinophiles.

Les cellules granuleuses d'Ehrlich sont rares, mais se rencontrent au voisinage des vaisseaux.

L'élément qui se trouve avec le plus d'abondance sur la coupe, est le polynucléaire éosinophile; ces éléments sont groupés en amas, ou dissimulés irrégulièrement dans le tissu: leur nombre est tel que sur un champ (obj. 12, imm, apoch-oc. 4) on peut en compter jusqu'à 180 sur une coupe fine. La plupart de ces leucocytes présentent le type du polynucléaire, mais il existe certainement quelques éléments à noyau plus volumineux et monolobés qui semblent constituer la souche d'où dérivent ces cellules: çà et là on voit quelques éosinophiles pénétrant dans les vaisseaux capillaires. L'endothélium des capillaires est tuméfié, jusqu'au point de sembler parfois oblitérer la lumière de ses vaisseaux plus volumineux renfermant de petits thrombus fibrinoleucocytaires Les petites artérioles semblent posséder souvent un épaississement très marqué de leurs gaine extérieure et avoir été atteintes de de lésions anciennes.

Il est aussi intéressant de constater l'existence d'une gaîne leucocytaire très nette au pourtour de certaines artérioles. L'infiltration est formée, d'une façon prépondérante, de leucocytes mononucléaires de petite taille auxquels se mêlent çà et là quelques gros mononucléaires, et quelques éosinophiles.

La coupe des ganglions montre un afflux anormal, dans les sinus, de leucocytes éosinophiles.

Le Gérant : PIERRE AUGER.

19e Année. Septembre 1907 N° 5

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

SUR L' « ECZÉMA MARGINATUM » DE HEBRA

« TRICHOPHYTIE INGUINALE » ET SON PARASITE

(*Epidermophyton inguinale*, SABOURAUD)

PAR

R. SABOURAUD

Chef du laboratoire de la Ville de Paris à l'hôpital Saint-Louis.

PREMIÈRE PARTIE — ÉTUDE CLINIQUE

Je veux étudier en ce travail une maladie parasitaire, spéciale aux plis naturels et plus particulièrement au pli inguinal, maladie de mœurs et symptômes très particuliers et très constants, causée par un parasite mycosique d'espèce spéciale que j'appellerai : *Epidermophyton inguinale*[1].

Il y a trois dermatoses communes qui ont le pli inguinal pour lieu d'élection : l'intertrigo, l'érythrasma et l'épidermophytie trichophytoïde dont je veux parler ici.

L'*intertrigo* est caractérisé par une fissure du pli inguino-scrotal, et, de chaque côté de cette fissure, par une épider-

1. Je l'avais nommé d'abord : *Trichophyton intertriginis* (*Dermatologie topographique*, 1905, p. 300), mais on m'a objecté que ce nom pouvait être traduit : Trichophyton de l'intertrigo et donner lieu à des confusions.

mite humide dont les surfaces se correspondent quand le pli est fermé.

L'*érythrasma* est une épidermite sèche, caractérisée par des placards arrondis, ou polycycliques d'un rouge sombre, où l'épiderme corné est très finement desquamatif, et qui occupent la racine de la cuisse à sa face interne.

L'épidermophytie trichophytoïde enfin, dont je vais parler, a tous les caractères d'une trichophytie des régions glabres, de l'*herpès circiné* des vieux auteurs. Elle est caractérisée par de larges surfaces assez finement lisérées et ourlées de rouge, polycycliques, d'un tracé beaucoup plus large et plus capricieux que l'érythrasma, mais occupant, primitivement au moins, le même siège.

On peut supposer que ces trois affections, en raison de leurs ressemblances objectives et topographiques, de leur origine parasitaire commune, et de leur siège anatomique commun au niveau de l'épiderme corné, ont été longtemps confondues, et le sont encore tous les jours.

I. — HISTOIRE ALLEMANDE DE L'ECZÉMA MARGINATUM

En 1860, Hebra, le maître de l'École de Vienne, fournit une description mémorable et classique de l'épidermophytie inguinale sous le nom d'*Eczema marginatum*.

Eczema était fâcheux, *marginatum* était meilleur, car un des premiers caractères de la maladie est son liséré circonférentiel.

Je transcrirai sans y rien changer la description de Hebra. La valeur de ce tableau clinique n'a point changé. On verra aisément, par la suite de ce mémoire, ce que les travaux contemporains ou postérieurs y ont ajouté[1].

« Je donne le nom d'eczéma marginatum, dit Hebra, à une forme particulière d'eczéma qui diffère de toutes les autres par sa constante localisation à la face interne des cuisses, au pubis, et aux fesses; par sa marche centrifuge et sa guérison simultanée au centre ; par la netteté tranchée de sa circonférence présentant l'aspect le plus marqué de

1. FERD. HEBRA. *Traité des maladies de la peau*, t. I. Traduction Doyon, 1869, p. 523 et suiv.

l'éruption, et enfin parce qu'on l'observe presque exclusivement chez les hommes et notamment chez les cordonniers[1]. »

« L'observation de la marche de cette maladie montre qu'elle commence toujours sur le côté interne de la cuisse, avec lequel le scrotum se trouve en contact, et par conséquent, on l'observe bien plus fré-



Fig. 1. — M. Gr., étudiant, vingt-trois ans. « Éruption circinée parasitaire avec circinations incluses dans le grand cercle périphérique ». Service de M. le Dr Brocq à l'hôpital Saint-Louis. Cliché Sottas.

quemment à gauche qu'à droite. Là, on voit d'abord une plaque rouge, élevée, arrondie, ayant à peu près les dimensions d'une pièce d'un franc ; elle cause de la démangeaison, on la gratte, aussi se couvre-t-elle de petites excoriations punctiformes. Peu après, le centre devient pâle, et la périphérie seule conserve les caractères ci-dessus décrits.

1. Aucun des malades que j'ai examinés n'exerçait cette profession. Peut-être faut-il voir en cette opinion, la généralisation trop prompte de coïncidences dues au hasard.

On observe successivement en ce point des papules, des vésicules, des excoriations, et ensuite de petites croûtes brunes ou noires formées par l'exsudation qui s'est desséchée et le sang provenant des grattages. A mesure que le centre se cicatrise, la circonférence s'étend, de sorte que la plaque primitive peut atteindre les dimensions d'une pièce de cinq francs et même de la paume de la main. On aperçoit alors, d'une manière évidente, que les parties centrales ont pris une teinte plus



Fig. 2. — M. X., vingt-deux ans. Trichophytie des plis inguino-scrotaux. Service de M. le Dr E. Bodin, à l'Hôtel-Dieu de Rennes.

foncée et présentent un contraste marqué avec le cercle d'eczéma qui l'entoure et avec la peau saine ambiante. On remarque çà et là de petits points isolés d'éruption nouvelle, même dans cette région pigmentée centrale ; mais les principaux symptômes de l'eczéma sont limités au rebord le plus éloigné du centre ; et plus loin s'étend le progrès centrifuge de l'affection, plus ils sont complètement bornés à cette marge étroite, indéfiniment extensive. Il est rare de ne trouver sur la cuisse qu'une seule plaque eczémateuse de cette nature : il en survient ordinairement, près de la première, de nouvelles qui suivent une marche

exactement semblable; ou bien la même affection apparaît sur la surface correspondante de l'autre cuisse, en sorte que toutes les deux sont graduellement et symétriquement recouvertes de nombreux cercles d'eczéma de diverses grandeurs, qui s'étendent dans toutes les directions, sur les faces antérieures et postérieures des cuisses, vers le pubis et les genoux. Si la maladie continue de progresser sans être réprimée, les cercles qui avancent, peuvent dans la suite se réunir dans la région



Fig. 3. — M. de C., vingt-trois ans. Officier de chasseurs. « Épidermophytie inguinale. » Au-dessous du grand cercle on en voit un plus petit. Malade du Dr Sabouraud. Cliché de Noiré.

hypogastrique, et arriver jusqu'à l'ombilic, tandis qu'ils se confondent aussi en arrière dans le sillon interfessier.

On observe dès le début que les cercles séparés, à mesure que, par leur extension graduelle, ils se trouvent en contact, se réunissent en ces points. Et ici se confirme la loi générale que j'ai eu souvent l'occasion de constater, que quand des lésions cutanées ont une extension centrifuge sur plusieurs endroits, les effets qu'elles produisent disparaissent aussitôt qu'elles se touchent l'une l'autre, et circonscrivent

une surface saine ou marquée seulement par une augmentation de pigment. Par suite de cet obstacle à leur développement, les cercles eczémateux ne peuvent s'étendre que lorsqu'ils n'en rencontrent pas d'autres, et il se forme ainsi un bord serpigineax, composé d'autant de segments de cercle qu'il y avait de plaques au début. Quand un *E. marginatum* double s'est étendu jusqu'à ce que les deux côtés se rejoignent, au-dessus des pubis en avant, et sur la région fessière en arrière, une réunion semblable aura lieu en ces points, et il se formera ainsi un grand cercle que l'on peut indiquer comme il suit : commençant à l'ombilic, il passe au-dessus des régions hypogastrique et inguinale en avant de la cuisse, descendant en bas jusqu'aux deux tiers de sa longueur, et tournant alors vers sa face interne, il s'élève jusqu'à la région fessière, et complète enfin son cercle au niveau du sacrum par sa jonction avec l'éruption correspondante du côté opposé [1].

Lorsqu'un malade ainsi affecté est placé dans la position horizontale, avec les deux cuisses fléchies dans l'abduction, on voit, d'un seul coup d'œil, toute l'étendue de la maladie, et l'on se rend compte de la manière remarquable selon laquelle le pénis et le scrotum restent indemnes [2].

Quand l'*E. marginatum* a duré un certain temps, on voit survenir dans d'autres régions de nouvelles éruptions tout à fait analogues, en premier lieu sur l'abdomen, ou la cuisse, et même sur le sacrum dans le voisinage des parties primitivement affectées. J'ai remarqué par la suite, et souvent même avant la guérison de ces dernières, la même forme de la maladie sur les points les plus divers : au dos, aux seins, à la nuque, et (dans un cas chez une femme) aux extrémités [3].

Dans ces circonstances la maladie conservait ses caractères distinctifs, un rebord eczémateux d'une largeur uniforme (environ une ligne) et en dedans une surface d'une coloration foncée : pendant que dans les cas les plus tenaces et les plus étendus, il ne s'est jamais manifesté d'autres changements tels que formation de pustules ou d'ulcères. Lorsque la guérison a lieu spontanément, ou à l'aide d'un traitement approprié, tous les symptômes disparaissent complètement et ne laissent après eux qu'une légère pigmentation qui diminue graduellement, jusqu'à ce qu'il ne reste plus aucune trace de la maladie, ni cicatrices, ni épaississement ni blancheur de la peau [4]. »

1. Ce tableau clinique merveilleux me paraît avoir été tracé d'après un cas de développement rare et inaccoutumé. Les cas ordinaires sont d'un développement moindre et d'un aspect moins schématique.

2. Selon mon observation cette remarque n'est vraie ni pour le pénis, ni pour le scrotum, sur lequel les vestiges de la maladie sont assez fréquents, mais les cercles y sont toujours peu visibles, presque effacés.

3. Les déterminations secondaires que j'ai observées au cours de cette maladie avaient toujours les plis naturels pour siège, ou bien il s'est agi d'inoculations secondaires fugaces. J'ai vu cependant quelques placards aberrants et durables, à la face interne de la cuisse jusqu'auprès du genou.

4. Hebra. *Loc. citat.*, p. 525.

Telle fut la description fournie par Hebra de l'épidermophytie inguinale. Elle est parfaite. Et il semble bien que les élèves de Hebra, lorsqu'ils voulurent reprendre cette description, ne la rendirent pas meilleure. Le texte de Kaposi, trente ans plus tard, sera certainement beaucoup moins valable que celui de son maître[1].

Cependant Köbner[2], à Breslau, reprenant sur ce sujet des études cliniques et expérimentales bien conduites, affirma la nature parasitaire de l'*Eczéma marginatum* par la présence d'éléments mycéliens dans les squames et leur inoculabilité. Plus tard encore Pick s'inocula avec succès des pellicules de l'ourlet de l'*Eczéma marginatum* et conclut que « l'Eczéma marginatum de Hebra était une affection cutanée parasitaire présentant les symptômes de l'herpès tonsurant, vésiculeux, réunis à ceux de l'intertrigo[3].

Enfin Hebra lui-même, reprenant avec Kaposi l'étude du même problème, tout en maintenant le nom de l'*Eczéma marginatum* et en refusant d'en faire une trichophytie, convint qu'on y trouvait dans certains cas des productions végétales évidentes, bien qu'il n'en eût pas admis l'existence de prime abord. Et cette conception resta pour Kaposi[4] l'expression de la vérité, jusqu'à la fin de sa vie.

1. M. Kaposi. *Pathologie et traitement des maladies de la peau*. Traduction d'Ernest Besnier et Ad. Doyon, 2e édit., 1891, p. 675-676.

2. Il importe, comme on le verra tout à l'heure, de fixer d'une façon précise les dates des différents travaux sur ce point. Je le puis, grâce à l'obligeance de M. le Dr Doyon (d'Uriage) et de M. le professeur Ehrmann (de Vienne), et la précision des renseignements qu'ils m'ont fournis me préservera de toute erreur. Je m'empresse de remercier l'un et l'autre de mes aimables collaborateurs, pour l'extrême obligeance qu'ils ont bien voulu me montrer en toute occasion. La première description que fit Hebra de l'Eczéma marginatum parut dans le *Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie, Virchow* (vol. III, p. 31. Erlangen, 1860, Enke édit.). Köbner décrivit ensuite le mycélium et sa première inoculation dans *Klinische und Mittheilungen aus der Dermatologie und Syphilis*, p. 6 (Erlangen, 1864, Enke édit.). Le mémoire confirmatif de Pick est inséré dans *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 1869, p. 61 : « Das Eczema marginatum. Eine Studie ueber die Natur und das Wesen dieser Krankheit ». Enfin, c'est dans le 1er volume de *Archiv für Dermatologie und Syphilis* (1869, p. 163) que Hebra admet la présence de mycéliums dans l'Eczéma marginatum, sur la foi d'une préparation de Kaposi. Ce texte est accompagné d'une figure.

3. Voir aussi *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1869, nos 4 et 5.

4. M. Kaposi. *Pathologie et traitement des maladies de la peau*. Traduction (avec notes et additions) d'Ernest Besnier et Ad. Doyon, 2e édit., 1891, p. 675-676.

Depuis que nous avons, Köbner, Pick et moi ensuite (später), dit-il, constaté la présence de champignons dans les couches épidermiques de l'eczéma marginé, cette circonstance ne fait plus de doute pour personne. La seule question à ce sujet est de savoir si on doit identifier cette affection avec l'herpès tonsurant. Or, elle se distingue de ce dernier par sa ténacité, elle persiste quelquefois pendant quinze à vingt ans et plus encore, — par le violent prurit qu'elle détermine, par sa faible contagiosité, et par sa grande tendance à récidiver sur place.

Kaposi ne pouvait d'ailleurs penser autrement. A cette époque, personne n'avait l'idée de la pluralité des champignons trichophytiques et de la diversité des mœurs de chaque espèce. C'est une idée que Kaposi n'acceptera qu'en 1896, après les preuves apportées de ce fait au congrès de Londres[1].

Ainsi, et si nous résumons la part de l'école de Vienne en cette question, nous trouvons (Hebra, 1860) un admirable tableau clinique de la maladie, si parfait que l'on n'y pourra plus ajouter que des traits secondaires et accessoires; la découverte par Köbner (1864), Pick (1869), Hebra et Kaposi (1869) de mycélium parasitaire que Pick seul identifie à celui du trichophyton.

II. — HISTOIRE FRANÇAISE DE LA TRICHOPHYTIE INGUINALE

Chose étrange, la plupart des dermatologistes de France gardent la mémoire de l'*Eczéma marginatum de Hebra*, et aucun d'entre eux ne sait ou ne dit, qu'à la même époque et même trois ans avant le texte de Hebra, dès 1857, la trichophytie inguinale était connue et décrite en France, et sa nature trichophytique mentionnée.

1. Il est à noter que très peu de travaux allemands se sont produits sur cette question. Jusqu'à sa mort Kaposi identifiait le pityriasis rosé de Gibert aux trichophyties généralisées du corps. Le 8 février 1899, il présentait à la *Wiener dermatologische Gesellschaft* un homme qui montrait de larges plaques de trichophytie *inguinale*, à forme maculeuse, et il s'appuyait sur la présence des myceliums trichophytiques pour affirmer *que le pityriasis rosé n'était pas une maladie différente des trichophyties épidermiques*. Il est curieux que, depuis cinquante ans, aucun micrographe viennois n'ait étudié cette question d'une façon définitive, pour la vider une bonne fois, en montrant que les trichophyties généralisées ne sont pas le pityriasis rosé de Gibert et que le pityriasis rosé n'est pas une trichophytie.

Assurément les descriptions de l'école française ne sauraient être mises en parallèle avec le tableau clinique magistral fourni par Hebra. Elles sont beaucoup moins étendues et moins précises, néanmoins elles différencient la trichophytie inguinale de l'intertrigo, ce que la description de Hebra n'avait pas fait, et elles ne font pas l'erreur qu'avait faite Hebra concernant la nature de cette affection. Voici d'ailleurs le propre texte de Devergie[1] :

« Dans les deux variétés d'herpès, il en est une, l'herpès à centre non dégagé, que l'on observe très communément à la partie interne et supérieure des cuisses, dans le voisinage des bourses[2]. C'est une sorte d'herpès dans laquelle les vésicules sont plus apparentes et plus sécrétantes, en même temps qu'elles amènent de la cuisson avec chaleur, ce qui tient probablement à son siège. On la confond souvent avec l'intertrigo, car le contact des bourses avec les cuisses développe également les deux affections. L'existence d'un bourrelet circulaire dans l'herpès, l'absence de ce bourrelet et une sécrétion plus abondante dans l'intertrigo, distinguent parfaitement les deux maladies. »

Il est intéressant de voir Devergie comme Hebra mettre en relief le principal caractère objectif de la trichophytie inguinale, le bourrelet circulaire qui fait son bord *marginé*. Il est très remarquable aussi de voir que Devergie, toujours à demi hostile à l'origine mycosique des teignes, n'attendit pourtant pas les travaux de Köbner, de Pick et de Kaposi, pour déceler dans la trichophytie inguinale des filaments mycéliens, car il ajoute :

« Nous doutons que dans ce cas il y ait une production végétale. Si nous ne résolvons pas la question, c'est qu'au moment où nous écrivons, cette découverte n'a que deux ou trois mois de date. Ce qui me porte à émettre cette opinion, c'est que la maladie cède à des moyens fort simples. »

Mais à ce texte est jointe une planche gravée d'après une préparation microscopique de squames. Même aujourd'hui le diagnostic serait d'une absolue certitude, sur cette

1. A. Devergie. *Maladies de la peau*, 2e édition, 1857, p. 273.
2. Suivant notre observation la trichophytie inguinale à centre non dégagé est, comme le veut aussi la description de Hebra, beaucoup plus rare que le type inverse.

seule préparation, tant le dessin en est exact. Et la légende dit : *Herpès inguinal microsporon.*

A la génération médicale suivante, contemporaine en France de Köbner, de Pick et de Kaposi, on retrouve la même clarté dans ces textes dermatologiques de nos auteurs. Dès sa traduction du texte de Hebra, Doyon[1] nie énergiquement la propriété du terme *Eczéma* marginatum. Il affirme contre Hebra sa nature trichophytique, car « dans le tableau qu'il donne de cette affection on trouve tous les signes caractéristiques de l'herpès tonsurans ».

Plus expressément encore Besnier[2] dira que l'école de Vienne a réuni et confondu sous la dénomination unique d'eczéma marginé des affections dues à des microphytes divers : trichophyton, microsporum minutissimum, etc.

Hardy[3], plus brièvement mais très nettement, dira qu'à son avis on a « confondu dans la région inguinale l'intertrigo, l'érythrasma et l'herpès circiné ».

III. — CONTAGION ET ÉPIDÉMICITÉ DE L'ÉPIDERMOPHYTIE INGUINALE

Tel était l'état de la question lorsque fut mise hors de doute la contagion familiale de l'affection qui nous occupe, et même, plus largement, son épidémicité.

C'est en 1878 que Fox[4] observa la première épidémie de trichophytie inguinale, épidémie de sept cas comprenant le père, trois fils, une fille, un serviteur et un ami de la famille. L'auteur incrimine le blanchisseur commun à toutes les personnes atteintes[5].

1. F. HEBRA. *Traité des maladies de la peau.* Traduction Doyon, 1869, t. I, note de la page 525.

2. E. BESNIER et A. DOYON. Traduction (avec notes et additions) de l'ouvrage de Kaposi : *Pathologie et traitement des maladies de la peau*, 2e édit., 1891, t. I, p. 676, note 1.

3. HARDY. *Leçons sur les affections cutanées dartreuses*, 1862.

4. FOX. *Arch. of Dermatology*, oct. 1878.

5. L'histoire anglaise de la trichophytie inguinale offre quelque obscurité. Il ne semble pas que cette affection présente en ce pays les mêmes caractères qu'à Vienne ou à Paris et il se pourrait que le trichophyton causal ne fût pas le même. Ainsi Malcolm Morris (RINGWORM, *in the Light of recent research*, Londres, 1898, p. 77) sous le nom d'Eczéma marginatum « qui serait mieux appelé Tinea marginata » décrit une forme morbide plus proche de l'eczéma

A partir de cette époque les observations que j'ai pu retrouver dans la littérature dermatologique sont toutes françaises. Certaines sont d'un intérêt qui n'a pas besoin d'être souligné.

C'est d'abord une admirable observation d'épidémie relatée par W. Dubreuilh et L. Foutrein.

Le 3 août 1894, dans une discussion de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, Dubreuilh, répondant à un rapport que je présentais sur la pluralité trichophytique, raconte l'histoire d'une assez grosse épidémie de trichophytie inguinale à l'École de médecine navale de Bordeaux [1].

« Je voudrais — dit-il — signaler une épidémie que j'ai observée dans un établissement d'enseignement supérieur à Bordeaux. Une quinzaine de jeunes gens ont été atteints, dans le courant de l'année, d'une forme particulière de trichophytie des régions génito-crurales. La maladie forme de grandes plaques à contour net, serpigineux, sans bordure manifeste, de couleur grisâtre, à surface squameuse sans réaction inflammatoire; elles offraient une grande analogie avec des plaques d'érythrasma. Ce diagnostic de premier aspect a cependant été infirmé par l'examen microscopique qui m'a montré un abondant mycélium et des chapelets de spores, appartenant à un trichophyton à grosses spores. »

Et l'auteur signale la culture *jaune citron* faite par le Dr Sabrazès, et fournie par tous les ensemencements.

La thèse de Lilas Foutrein [2] parut à Bordeaux l'année suivante. Il avait été élève à l'École de médecine navale de Bordeaux, et sa thèse nous présente le résultat de ses observations sur ses propres camarades. L'épidémie avait continué d'évoluer même après la communication de Dubreuilh, car elle compta finalement vingt cas. Toutes les observa-

ou de l'intertrigo que de la trichophytie inguinale telle que Hebra l'a décrite et telle que nous l'avons observée. « The whole process... often assumes an eczematoïd character free exsudation taking place, with subsequent scaling and crustation. » Jamieson aussi décrit cette affection comme « a compound of eczema and tinea tonsurans ». Tout cela ne ressemble aucunement au type morbide si précisément décrit par Hebra. A noter aussi que Thin avait affirmé que la *tinea marginata* n'était jamais ni endémique ni epidémique et qu'elle se présentait cliniquement comme non contagieuse.

1. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1894, p. 997.

2. L. Foutrein. *Sur une épidémie de trichophytie inguinale*. Bordeaux, 1895.

tions montrent chez les divers malades une identité symptomatique frappante, extrêmement. Il s'agissait de plaques trichophytiques circinées, larges, ou polycircinées avec centre bistre, desquamant, bordées de rouge; les plaques occupaient la racine de la cuisse à sa face interne, et le scrotum aux parties correspondantes. Le processus était d'une grande bénignité ordinaire. Quelquefois même, la guérison était survenue spontanément. Pourtant la durée de la maladie, en général, s'était montrée assez longue. Le prurit était marqué, surtout nocturne. On observa des points de contamination secondaire, fréquents aux cuisses, aux mollets, aux jarrets, aux cous-de-pied, aux aisselles.

L'auteur insiste lui-même sur l'extraordinaire similitude des divers cas : « Ce qui caractérise cette épidémie, au point de vue clinique, c'est le siège invariable des lésions et leur identité pour ainsi dire absolue chez les sujets intéressés[1]. »

Deux ans plus tard, le Dr Fréche, élève du même maître, W. Dubreuilh, étudia deux autres cas de la même affection[2]. Ses deux malades étaient atteints aux aisselles et aux aines de la même trichophytie sous forme de placards jaune rougeâtre, bien limités, à contours polycycliques ; l'examen microscopique montrait un mycélium long, abondamment ramifié et de grosses spores. L'auteur mentionne pour la première fois *l'intégrité des poils*, ce symptôme négatif si important et qui, très évidemment, sans que les auteurs en aient souvent parlé, a causé la plupart des confusions qui ont obscurci ce sujet.

IV. — CONTAGION PAR RAPPORTS SEXUELS

A ce propos, je dois mentionner la communication faite au IIIe Congrès international de Dermatologie de Londres (7 août 1896) par Perrin (de Marseille)[3], *Sur la transmissibilité de l'Eczéma séborrhéique inguinal.*

1. L. Foutrein. *Loc. citat.*, p. 30.
2. D. Frèche. Trichophytie inguinale (*Annales de la polyclinique de Bordeaux*, mai 1897, p. 453).
3. Perrin (de Marseille). *Third international Congress of Dermatology.* Transactions, p. 724.

Sans doute l'auteur, qui est dermatologiste, élimine sommairement la trichophytie dans le diagnostic différentiel de l'affection dont il parle, mais il reste plus d'un doute néanmoins sur la validité de cette élimination, car des examens négatifs n'ont pas la valeur de preuves positives, et je ne puis m'empêcher de me rappeler avec quelle peine, au début de ces recherches, j'ai trouvé dans certaines de ces éruptions le parasite mycélien, tant que je ne savais pas encore dans quelle région de la lésion il fallait prélever les matériaux d'examen.

D'autre part, si l'on se reporte au texte même de Perrin, l'idée de la trichophytie inguinale s'impose vraiment à l'esprit de ceux qui en ont étudié d'autres exemples. « Dans tous les cas que nous rapportons — dit-il — *l'éruption était figurée, discoïde, annulaire, circinée, formant, par la réunion de ses éléments et par l'effacement de leurs bords de contact, des surfaces quelquefois très grandes, à contours arrondis et polycycliques.* » N'est-ce pas l'*Eczéma marginatum* lui-même, cette description reproduisant jusqu'à l'erreur du maître viennois concernant la nature de l'espèce morbide ?

Les cinq cas que l'auteur rapporte concernaient trois hommes et deux femmes, tous de 20 à 30 ans. Je note en passant que les trois hommes se livraient à des exercices physiques tels que l'équitation, l'escrime, le tennis. L'équitation est un commémoratif que j'ai retrouvé dans le plus grand nombre des cas masculins que j'ai observés. Ceci, sans vouloir en rien conclure. Ce qui rend si intéressantes les observations de Perrin, c'est leur précision en ce qui concerne la transmission de la maladie par les rapports sexuels. Dans l'observation I, qui concerne un jeune homme : « Au niveau des plis génito-cruraux, l'éruption est circinée et formée par des cercles, des anneaux multiples, des croissants rouges et squameux, elle est festonnée, serpigineuse et représente des figures élégantes. »

Une femme (obs. II) vivant avec le sujet de l'observation I contracte l'affection dans les mêmes régions inguino-crurales ; l'éruption au début a été rouge et humide ; ensuite elle est devenue sèche, constituée par des placards

circinés avec des intervalles de peau saine. Cette femme sujet de l'observation II quitte son premier amant pour un second, et lui transmet l'affection qu'elle tenait du premier (obs. III). Ce jeune homme, comme le premier, était un sportif et faisait de l'équitation, etc. Après quatre semaines de vie commune, il présente la même éruption inguino-crurale à anneaux multiples : aspect érythémato-squameux, fruste en certains points...

Les deux autres observations de ce même et très important mémoire sont distinctes des trois premières. Il s'agit d'une femme de 24 ans, qui « au niveau des régions inguinale et pubienne, présente une éruption superficielle en forme d'anneaux et de croissants rouges et squameux, avec une très grande finesse des bords, présentant un aspect circiné et festonné » (obs. IV).

L'amant de cette femme (obs. V) est atteint à son tour. Son éruption de même siège est constituée par des cercles, des segments de cercles isolés ou adhérents par leurs bords, formant, avec des intervalles de peau saine, une éruption circinée, érythémateuse ou furfuracée.

Ce travail, qui émane d'un clinicien éminent, montre, comme le mémoire original de Hebra cité au début de cet article, que des observations cliniques, quand elles ont été précises, restent valables lors même qu'on y a joint des opinions étiologiques erronées que des recherches ultérieures réformeront.

A l'époque où Perrin observait d'ailleurs, il est juste de constater que les notions apportées par Hebra, Devergie et tant d'autres, étaient quasi tout oubliées. *Elles le sont encore.* Il suffit pour s'en rendre compte de parcourir tous les récents traités dermatologiques. Plusieurs, des plus considérables et des plus valables, ne mentionnent même pas la trichophytie inguinale et en passent la description sous silence.

V. — RECHERCHES DE MON LABORATOIRE

J'ai procédé en l'étude de cette question, comme en toutes mes études sur les teignes, par une méthode d'observation

inverse aux précédentes. J'analysais expérimentalement tous les cas de trichophytie qui se présentaient à moi. Pour chaque cas, une courte notice clinique était recueillie. On pratiquait l'examen microscopique et la culture.

Je rencontrai ainsi un premier cas d'épidermophytie inguinale en 1895, deux autres en 1897. J'ai encore leur culture datée de cette époque. C'est à ma troisième observation seulement, que je reconnus l'extraordinaire parité clinique des cas observés; j'écrivis alors un paragraphe les concernant dans l'article trichophyties de la *Pratique dermatologique*[1].

Ce paragraphe a pour titre : *Trichophyties simulant l'érythrasma et l'intertrigo.* J'avais oublié alors depuis longtemps la brève mention de Dubreuilh, et la thèse de Foutrein m'était restée inconnue. Comme il est arrivé bien souvent, j'ignorais tout de la question avant moi, car je n'étudie guère la bibliographie d'un sujet que quand j'ai étudié le sujet lui-même et à l'occasion d'un travail comme celui-ci. Ainsi, est-ce tout récemment que j'ai lu ces textes, et même l'admirable et supérieure description de l'*Eczéma marginatum* dans Hebra.

Cependant d'année en année mes observations cliniques de cas semblables croissaient en nombre et la culture étant toujours la même, je devais accepter cette idée d'une épidermophytie inguinale, non pilaire, maladie spécifique, de

1. « L'érythrasma est peu connu de beaucoup de dermatologistes et j'ai vu souvent un érythrasma manifeste baptisé trichophytie. Mais j'ai vu des lésions rouges ayant le siège de l'érythrasma et dont la culture m'a donné un trichophyton. Ce sont des lésions trop rouges pour un érythrasma ordinaire, et dont les contours sont semés de vésicules, ce qui n'existe jamais, je crois, dans l'érythrasma vrai. »

« L'examen microscopique lève les doutes, car les filaments du plus fin des trichophytons sont encore dix fois plus gros que les plus gros du *microsporum minutissimum*. Voici la culture que m'a fournie le dernier de ces cas sur gélose glucosée à 4 p. 100 peptone 1 (fig. 130). Il s'agissait d'un trichophyton encore innomé. Jusqu'à plus ample informé, je crois que les cultures d'érythrasma qu'on a prétendu avoir obtenues ont toujours été des cultures de trichophytie érythrasmoïde. J'ai vu de même des trichophyties simulant à ce point l'intertrigo, que le diagnostic vrai aurait pu être méconnu. » [La figure 130 a pour légende : Trichophyton extrait de lésions ayant le siège et l'aspect de l'érythrasma.] Article *Trichophyties* de la *Pratique dermatologique*, t. IV, 1904, p. 497.

caractères objectifs presque uniformes et d'espèce mycosique constante. J'en donnai donc une description clinique plus exacte que la première, en mon manuel de *Dermatologie topographique* (1905), aux chapitres concernant les dermatoses de l'aine[1], de l'aisselle[2], de la région sous-mammaire[3], etc. Ces descriptions contiennent encore quelques erreurs, cependant le tableau clinique se précise. L'aspect,

1. « La trichophytie de l'aine est très fréquente, également chez l'homme et chez la femme. Beaucoup de dermatologistes la confondent avec l'érythrasma. Elle a le même siège, la même forme en plaques rondes, d'assez grand diamètre (5-10 centimètres), et la même disposition polycircinée, mais les placards trichophytiques sont plus grands (voir fig. 115), plus polycycliques, plus irréguliers que les placards érythrasmiques et ils s'en distinguent, en outre, en ce que la plaque d'érythrasma est d'un brun rouge uniforme, tandis que la plaque trichophytique est d'un rouge plus vif, et son pourtour semé de fines vésicules qui contiennent un liquide séreux, un peu louche. L'examen microscopique de ce liquide, ou des squames du centre de la plaque, montre les éléments mycéliens septés, caractéristiques de l'herpès circiné de tous sièges. Ici, le mycélium est relativement mince et les septa ou cloisons assez espacés (fig. 118). »

La figure 118 a pour légende : squame de trichophytie inguinale à 400 diamètres. C'est une erreur, c'est 100 diamètres qu'il faut lire. (Préparation de Sabouraud. Photographie de Noiré.)

La figure 119 a pour légende : *Trichophyton intertriginis* des trichophyties des plis (Sabouraud), culture sur gélose peptone (1) glycérinée (4 p. 100) âgée de trois semaines.

« La culture de ce parasite montre qu'il s'agit toujours de la même espèce trichophytique dont voici l'aspect (fig. 119). Cette espèce ne se rencontre que dans des trichophyties intertrigineuses, inguino-scrotales ou vulvaires, axillaires ou sous-mammaires. »

2. « La trichophytie intertrigineuse qui donne lieu au fameux Eczéma marginatum de Hebra... se rencontre à l'aisselle, mais moins souvent qu'aux régions inguinales et génitales. Elle est toujours due à la même espèce trichophytique, au même champignon, dont on ignore la provenance saprophyte ou animale. Et elle affecte toujours la même forme de grands placards ronds, rouges, bordés d'un liséré plus rouge et vésico-pustuleux. Ces placards d'assez grand diamètre (3-5 centimètres) se coupent et se fondent pour faire de plus grands placards polycycliques. C'est une dermatose souvent symétrique, bilatérale, chronique, durant de longs mois sur place, avec d'assez minimes symptômes fonctionnels... C'est une trichophytie assez facile à guérir et ne récidivant que si le traitement n'a pas duré assez longtemps ou a été mal pratiqué. » Sabouraud, *Dermatologie topographique*, 1905. Aisselle, p. 288.

3. « Je n'ai jamais vu (cette trichophytie) sous-mammaire sans qu'elle existât au pli de l'aine d'abord. Elle forme un placard rouge, moite, exactement intertrigineux, mais liséré de rouge et dans ce liséré on voit à l'œil nu de fines vésicules. Cette lésion qui, sauf son liséré, est intertrigoïde et ressemble à s'y méprendre à de l'intertrigo, n'est jamais streptococcique. La culture du raclage de l'épiderme corné montre le même parasite trichophytique que la trichophytie inguinale et axillaire et pas de streptocoque. »

Traitement par l'iode et l'oxyde de zinc ou les pommades à la chrysarobine au 1/50. Sabouraud, *Dermatologie topographique*, 1905. Le sein, p. 558.

le siège des lésions, la surprenante identité du parasite causal dans tous les cas; tout cela commence à être mieux défini.

C'est alors que mon excellent élève et ami le Dr Phothinos[1], d'Athènes, consacra à cette affection une étude clinique brève mais presque parfaite de tous points dans sa monographie dermatologique de la région inguinale. A peine peut-on reprocher à sa description d'être encore un peu schématique; mais elle met définitivement en valeur l'unité du type morbide, l'unité et la spécificité de son parasite[2].

1. GEORGES TH. PHOTINOS. *Contribution à l'étude et au traitement des affections cutanées et ganglionnaires de la région inguino-crurale.* Paris, Maloine, 1906, p. 51-56.

2. « Il existe une trichophytie spéciale de l'aine et de l'aisselle, qui non seulement est spéciale en ses symptômes et doit être distinguée de l'érythrasma, de l'intertrigo et de leurs variétés, mais est due à un trichophyton particulier toujours le même et dont on ne retrouve pas de lésions sur l'homme, ailleurs que dans l'aine et dans l'aisselle. »

« Cette trichophytie s'offre à l'examen sous forme de placards plus ou moins grands, mais qui peuvent être immenses, dont le centre est d'un rouge sombre et le pourtour formé par un liséré rouge de 3 à 4 millimètres de diamètre, nettement et finement vésiculeux. L'ensemble fait une carte de géographie capricieusement découpée, occupant tantôt un pli de l'aine seul, à la façon d'un intertrigo, tantôt le pli de l'aine et le bas-ventre, tantôt le pli inguino-crural et la cuisse, à la façon de l'érythrasma; quelquefois la lésion est presque symétrique; elle occupe les deux plis de l'aine, le bas-ventre, la racine de la cuisse, et dessine des lésions sur le scrotum ou les grandes lèvres, car cette affection peut s'observer dans les deux sexes; elle a été étudiée deux fois chez la femme et douze fois chez l'homme. Dans toutes les observations, cette trichophytie gardait sa même physionomie, qu'il nous faut préciser un peu; elle nait par une surface rouge uniformément ovale, et de trois centimètres de grand diamètre; bientôt sur la surface uniformément rouge, naissent des points plus rouges, saillants et finement vésiculeux; peu à peu, à mesure que la lésion grandit, la surface de la tache rouge pâlit en son milieu et prend une teinte bistrée qu'elle gardera très longtemps; cette surface finement écailleuse ressemble ainsi extrêmement à la surface des lésions de l'érythrasma; c'est surtout par son pourtour qu'elle s'en distingue. Ce pourtour, large de 4 millimètres environ, présente un liséré périphérique rouge très nettement accusé et un bord interne qui l'est beaucoup moins nettement; ce bord présente, irrégulièrement disposées, un nombre considérable de vésicules dont la dimension varie, mais dont les plus grosses ne dépassent guère la dimension d'un grain de mil, les plus fines atteignant aux limites de la visibilité à l'œil nu. Donc, ces vésicules sont très fines et, à un examen superficiel, pourraient passer inaperçues; ce qui distingue le plus ces lésions des lésions de l'érythrasma, c'est leurs bords rouges très nets, et aussi leurs dimensions souvent considérables auxquelles l'érythrasma ne parvient, on peut dire, jamais. Cette maladie est excessivement chronique comme l'érythrasma; Sabouraud l'a vue durer trois ans et davantage; dans ce cas, il se produit quelquefois, autour du

VI. — HISTOIRE D'UNE ÉPIDÉMIE PARISIENNE

Très peu après ce travail, je fus témoin d'une épidémie de trichophytie, ou, si l'on préfère, d'épidermophytie inguinale qui évolua dans un des collèges de Paris, préparatoire à nos grandes écoles. Cette histoire met en relief certains des caractères propres à cette affection et je demanderai la permission de la raconter brièvement.

Un élève en apporta le premier cas dans la maison au retour des vacances, en octobre 1905. Sa classe comprenait des jeunes gens de 18 à 19 ans. Les cas s'y multiplièrent bientôt d'une façon inquiétante, inquiétante surtout parce que certains des jeunes gens contaminés s'imaginèrent que cette maladie, en ce siège, ne pouvait être que la vérole. Bien que l'idée de la syphilis fût écartée d'emblée par les deux médecins de l'établissement, les Drs Rénon et Chaillou, la nature exacte de la maladie leur restait douteuse : eczéma, intertrigo contagieux, mycose? J'ai dit combien le diagnostic positif de cette affection est rarement posé, aujourd'hui encore, même par les dermatologistes professionnels. Et c'est dans ces conditions que je fus mandé.

foyer primitif, des petits placards d'inoculation accessoires, qui rarement s'effacent et ordinairement rejoignant la plaque initiale, se fusionnent avec elle, et font son contour polycyclique; les vésicules du pourtour de la lésion fournissent, chacune, une infime gouttelette de liquide clair, rarement louche, qui peut servir pour l'examen microscopique; mais il est préférable d'obtenir, par raclage du bord, quelques pellicules, dont l'examen montrera l'infection cryptogamique; on voit, en travers de la couche cornée, un fin réseau de mycéliums, non sporulés, très abondants, plus fins que les mycéliums trichophytiques ordinaires; les spores sont rares, produites comme toujours au sein d'un rameau mycélien (endospores). La culture peut partir des squames du centre ou du pourtour, ou du liquide de la vésicule; elle est très facilement positive sur les géloses sucrées ou glycérinées (4 p. 100). En voici le dessin d'après Sabouraud. Cet aspect est tout à fait spécial aux trichophyties de l'aine: c'est la même qu'on a rencontrée dans tous les cas mis en culture de cette lésion, dans l'aine, dans l'aisselle, et dans une inoculation accessoire au pli sous-mammaire, dont il a été question plus haut... p. 54. »

« Nous avons vu souvent appeler trichophytie inguinale toutes les éruptions circinées de cette région, par des dermatologistes qui ignoraient jusqu'à l'existence de l'érythrasma, mais en tous cas, ceux mêmes qui faisaient un diagnostic exact ignoraient complètement que cette trichophytie fût spéciale et spécifique autant que l'érythrasma lui-même et qu'elle dût être étudiée comme une maladie des plis naturels que l'on n'a point encore décrite sur d'autres surfaces du corps (p. 55). »

A cette époque (mars 1906) treize des dix-sept jeunes gens qui avaient été contaminés portaient encore au moins un reste d'éruption caractéristique, quelques-uns une éruption encore en activité.

Je ne voulus pas me prononcer sans examen microscopique entre l'hypothèse d'un érythrasma d'une intensité inaccoutumée ou celle d'une trichophytie épidémique. C'est le microscope qui trancha la question. Et la culture fut encore une fois celle que j'avais recueillie dans tous les cas antérieurs.

J'insisterai un instant sur les caractères objectifs des lésions qui me furent montrées. Elles se présentaient sous trois types : un très fréquent et deux autres rares.

1° *Type marginé.* — Le premier était le type même de l'eczéma marginé de Hebra avec le grand développement de ses lésions, leur marge rouge en liséré festonné, polycyclique, leur centre bistre, à peine squameux, déjà guéri, sur lequel on pouvait voir quelques rudiments de lésions nouvelles, demi-cercles ou croissants rouges isolés. C'est le type auquel se rapportent toutes les photographies présentées plus haut. C'est, on peut dire, le type normal de la lésion.

2° *Type érythémateux, non marginé.* — Mais la lésion, au début, présente d'autres caractères. Elle est tout érythémateuse, également rouge et furfureuse sur toute sa surface. C'est le type de l'*herpès à centre non dégagé de Devergie.* Tantôt l'érythème est peu marqué et la lésion ressemble beaucoup à celle de l'érythrasma ou à la lésion primaire d'un pityriasis rosé au début, tantôt la lésion est d'un type un peu plus inflammatoire et forme un léger relief sur la peau voisine.

Le plus souvent ce type symptomatique est transitoire. Peu à peu, à mesure que la lésion grandit, son centre s'affaisse et guérit. Sa marge seule demeure et le type de l'eczéma marginé se trouve constitué.

3° *Type eczématoïde.* — Une fois, au contraire, le processus inflammatoire s'était accentué sur toute la surface de la lésion, qui faisait alors une saillie de 2 ou 3 millimètres environ sur la peau saine, et sa surface était toute

criblée de petites vésico-pustules. Sans doute est-ce une lésion analogue à celle que les auteurs anglais décrivent en ce siège, comme un « compound » d'eczéma et de trichophytie. Je n'ai observé qu'une seule fois ce type sur les dix-sept malades de l'épidémie dont je parle.

Dans tous les cas que j'ai vus, la lésion première occupait le pli inguinal, mais les placards secondaires aberrants furent assez nombreux. On en voyait surtout à la face interne de la cuisse, assez bas, jusqu'auprès du genou, sur le bas-ventre, la région sacrée, le creux poplité; la plupart en guérison d'ailleurs, et d'allure bénigne.

Cette épidémie dura un an, du mois d'octobre 1905 au mois de novembre 1906. Elle comprit au total 23 cas. Les élèves, tous de 18 et 19 ans, en furent seuls victimes; aucun membre du personnel de l'école ne fut atteint. Parmi les 23 malades, 17 préparaient l'École de Saint-Cyr et par conséquent faisaient beaucoup de manège, 3 préparaient l'École polytechnique et faisaient moins d'équitation; trois, l'École centrale, et n'en faisaient pas du tout.

De ces 23 jeunes gens, 9 ne présentèrent que des atteintes légères de la maladie qui, chez eux, dura de 8 jours à 3 semaines; 14 furent plus fortement atteints, chez eux, la maladie dura de un à trois mois.

La marche de l'épidémie comporta quelque irrégularité. Le premier cas, seul observé en octobre 1905, en fit quatre autres en novembre, un en décembre. Brusquement, huit cas surviennent en janvier. Quatre autres suivent en février, puis deux en mars, et l'épidémie, dont les derniers cas furent vigoureusement traités, sembla terminée. Elle le fut en effet, mais pourtant, pendant les grandes vacances suivantes, au mois de septembre, deux jeunes gens, qui n'avaient pas été touchés par l'épidémie, furent atteints de la même affection, alors qu'ils étaient dans leur famille, et hors du collège depuis un mois. Un dernier cas, issu de ceux-là, sans doute, se produisit encore au collège en octobre 1906. Et ce fut tout[1].

1. J'ai observé cette épidémie si remarquable avec M. le Dr Rénon, pro-

VII. — CONCLUSIONS DE LA PREMIÈRE PARTIE

Après tout ce qui précède, je considère comme inutile de tracer moi-même le tableau symptomatique de l'*Épidermophytie* dite *Trichophytie inguinale*, et je résumerai seulement, d'une façon brève, tout ce que nous avons appris sur cette maladie, au cours de l'étude historique et clinique que nous venons de terminer.

Sous le nom d'*Eczéma marginatum*, Hebra a décrit d'une façon parfaite et définitive sa forme la plus fréquente, bien qu'elle puisse, dans des cas rares, ou à son début, affecter des modalités cliniques un peu différentes du tableau qu'en a tracé le maître viennois.

Sa caractéristique essentielle est sa localisation aux plis naturels, et aux plis inguinaux d'abord, et à la région supéro-interne de la cuisse.

C'est une maladie qui peut s'observer dans les deux sexes, mais qui est beaucoup plus fréquente chez l'homme, chez le jeune homme surtout, de 18 à 25 ans. C'est une maladie qu'on observe dans toutes les classes de la société, je dirais presque, surtout dans la plus haute, et d'après mon observation très souvent chez des jeunes gens s'adonnant à l'équitation.

Elle s'observe assez souvent sporadique, à l'état de cas isolé, sans qu'il soit possible de connaître son origine, et sans qu'elle montre sa transmissibilité. Le sujet la garde pendant des mois ou des années. Dans d'autres cas, au contraire, le pouvoir contagieux de la maladie est étonnamment marqué. Elle passe d'un sujet à l'autre avec une extrême facilité. La contagion par les rapports sexuels est logique et semble prouvée par le mémoire de Perrin, la contagion familiale, sans rapports sexuels, par l'observation de Fox, l'épidémicité par l'épidémie de l'École de médecine navale de Bordeaux, relatée par Dubreuilh et Foutrein, et par l'épi-

fesseur agrégé à la Faculté, et M. le Dr Chaillou, médecin attaché à l'Institut Pasteur. Les détails concernant l'évolution de l'épidémie m'ont été fournis très obligeamment par ce dernier. Je suis heureux de l'en remercier cordialement ici.

démie scolaire observée par Rénon, Chaillou et moi, et que je viens de raconter. Dans ces cas, le mode de propagation reste obscur.

Traitement. — En terminant cette étude historique et clinique, je dirai que le traitement de la maladie est facile, mais qu'il demande à être bien appliqué. Il comprend, pendant dix ou quinze jours consécutifs, des frictions rigoureuses avec un pinceau dur, mouillé de teinture d'iode mitigée au 1/10e.

Alcool à 90°	100 grammes.
Teinture d'iode fraîche	10 —

J'ai employé dans les cas récidivants, et toujours avec succès, une pommade à la chrysarobine au 1/100e.

Vaseline	30 grammes.
Oxyde de zinc	3 —
Chrysarobine	0gr,30

qui a eu raison, en huit à dix jours, des lésions les plus tenaces.

L'étude expérimentale de ce travail fera l'objet d'un second mémoire qui paraîtra dans le prochain numéro de ces *Archives*.

II

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES DYSENTERIES BALANTIDIENNE ET BILHARZIENNE

PAR

M. Ch. DOPTER
Médecin-major de 2e classe,
Professeur agrégé au Val-de-Grâce.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE ET D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU VAL-DE-GRÂCE)

A côté de la dysenterie bacillaire et de la dysenterie amibienne dont l'étude anatomo-pathologique a été traitée précédemment[1], il y a place pour d'autres variétés de dysentérie. Ici devrait prendre rang la *dysenterie spirillaire*, mais aucune autopsie n'en a encore été pratiquée : son anatomie pathologique est donc inconnue. Il n'en est pas de même de la dysenterie à *Balantidium coli* qui a fait depuis quelques années l'objet de plusieurs travaux importants; enfin, on connaît encore, quoique paraissant plus rare, la *dysenterie bilharzienne* sur laquelle on possède quelques documents.

DYSENTERIE A BALANTIDIUM COLI

La dysenterie à *Balantidium coli* n'a pas encore été observée en France. A l'étranger, en Russie, en Allemagne

1. DOPTER. Ces *Archives*, juin-juillet 1907.

un certain nombre de cas, 120 actuellement, ont été publiés, se manifestant par de la diarrhée simple ou un syndrome dysentérique typique. Plusieurs auteurs en ont fait l'étude anatomo-pathologique; les noms de Raptchevsky, Soloview, Askanazy, Klimenko, Strong et Musgrave s'attachent tout particulièrement à cette étude[1]. Le pouvoir pathogène de ce parasite semble bien établi :

1° Par la présence en nombre plus ou moins considérable de *Balantidium coli* observés pendant la vie dans les déjections des malades (ce sont pour la plupart des sujets que leur profession oblige à un contact constant avec le porc, qui en est l'hôte habituel);

2° Par l'absence d'autres parasites, notamment d'amibes dans le contenu intestinal;

3° Par la présence du parasite dans les coupes d'intestins recueillis à l'autopsie (à condition que celle-ci ait été faite quelques heures après la mort; si elle a été faite tardivement, au bout de douze heures par exemple, on n'en trouve plus trace).

Comme dans l'étude des différentes dysenteries[2], on envisagera tout d'abord le gros intestin dont les altérations sont dominantes; les autres viscères seront étudiés en dernier lieu.

1. RAPCHEVSKI. *Med. Vestnik,* Saint-Pétersbourg, 1882. XXI, p. 361, 377, 393.
A. FADIEYEFF. *Med. Pribau K Morsk Sborvikn,* Saint-Pétersbourg. 1895, P. 339.
J. GURVICH. *Russk. Arch. Patol. klin. Med. u. Bakt,* Saint-Pétersbourg, 1896, II, p. 804.
O. WEIT. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.,* 1898, LX, p. 363.
A. V. SOLOVIEFF. *Vratch,* Saint-Pétersbourg, 1899, XX, p. 1031.
STRONG et MUSGRAVE. *John Hopkins Univ. Bulletin, Baltimore,* 1901, XII, p. 31.
N. SOLOVIEW. *Centralb. für Bakt., Parasitenk. u. Infections-Krankh.,* Iéna. 1901, XXIX, p. 821 et 849.
ASKANAZY. *Wiener medic. Woch.,* n°s 3, 1903.
E. EHRNROOTH. *Zeitschrift für klin. Med.,* XLIX, 1903, p. 322-332.
KLIMENKO, *Ziegler's Beiträge z. path. Anat. u. allg. Path.,* I XXXIII, 1903, p. 230-282.
R. STRONG. Manille, 1904.
2. DOPTER. Ces *Archives,* juin et juillet 1907.

ALTÉRATIONS DU GROS INTESTIN

Aspect macroscopique.

Les altérations, telles qu'on les observe sur la table d'autopsie, sont le plus souvent généralisées à toute l'étendue de l'organe; habituellement, elles augmentent d'intensité vers les parties inférieures du gros intestin. Parfois, elles sont limitées à certains segments.

Au premier abord, on constate l'existence d'un catarrhe plus ou moins marqué de la muqueuse; celle-ci est tuméfiée, œdémateuse, de coloration rouge sombre, montrant par place une teinte ardoisée. Elle est le siège d'une hypérémie marquée; du mucus glaireux ou sanguinolent la recouvre. Les parois intestinales sont épaissies. Les altérations peuvent se résumer dans cette seule inflammation catarrhale.

Le plus souvent, sur ces lésions fondamentales, les premières en date, se greffe un processus ulcéreux qui se manifeste de la façon suivante : parfois, on n'observe que quelques pertes de substance; Klimenko, dans son cas, constata une ulcération dans le côlon ascendant, deux dans le côlon transverse, trois au niveau du rectum. Dans un cas de Strong et Musgrave, un vieil ulcère était solitaire. D'autres fois, la muqueuse est criblée d'un grand nombre de ces pertes de substance.

Les ulcères présentent en général une forme ronde ou ovale, large de 1 centimètre et plus; quelques-uns ont une forme irrégulière. Leur plus grand diamètre est transversal, par rapport à l'axe du gros intestin.

Ils sont profonds; après lavage du mucus qui les recouvre, on voit nettement la sous-muqueuse au niveau des plus récents; les plus anciens mettent à nu les couches musculaires.

Les bords sont teintés en rouge sombre, parfois noirâtres, lisses, rarement épaissis; ils surplombent et paraissent décollés d'avec les plans sous-jacents.

Avant lavage, le fond est recouvert d'une bouillie visqueuse brune ou rouge sombre; après lavage, il paraît blanc

ou grisâtre, ou gris ardoisé. La gangrène humide se surajoutant à ces lésions a été rarement constatée.

Entre ces ulcères, la muqueuse est uniformément hypérémiée, tuméfiée. On y constate parfois des nodosités du volume d'un pois, correspondant sans doute à des formations adénomateuses.

Dans cette forme ulcéreuse, la sous-muqueuse présente encore un épaississement notable : le péritoine est rouge, hypérémié, lisse. Le mésentère est épaissi, les ganglions mésentériques sont hypertrophiés et congestionnés.

L'appendice est habituellement sain; parfois cependant, il peut présenter de l'inflammation catarrhale. On n'y a pas observé d'ulcération.

Enfin, dans le contenu intestinal, l'examen microscopique permet de déceler un grand nombre de *Balantidium coli*, à condition que l'autopsie n'ait été pratiquée que quelques heures après la mort. Si l'autopsie est plus tardive, ils ont disparu.

Examen histologique

Les auteurs qui ont étudié au microscope les lésions du gros intestin ne semblent pas avoir nettement saisi leur enchaînement. Aussi serons-nous obligé de décrire avec eux les altérations simples qui siègent sur la plus grande partie de la muqueuse entre les ulcérations, puis les ulcérations elles-mêmes.

Altérations des régions intermédiaires aux ulcérations. — Les régions comprises dans l'intervalle des ulcérations semblent à peu près uniformes. Un fait est à retenir avant tout, et à souligner : la muqueuse, dans tout le segment d'intestin atteint, présente des lésions dont la continuité est la règle.

La muqueuse est épaissie, œdématiée; elle est le siège d'une inflammation catarrhale, plus ou moins intense suivant les cas.

L'appareil glandulaire est altéré, comme dans les autres formes de dysenterie. L'architecture générale est modifiée; les glandes ont perdu leur parallélisme habituel; elles sont

coudées, rétrécies, dilatées. L'épithélium est en état de prolifération active; les cellules cylindriques se multiplient et contiennent pour la plupart des boules de mucus qui se vident dans la lumière des canaux et des culs-de-sac. Certains groupes de ces glandes subissent une destruction progressive; l'épithélium devient cubique, puis s'aplatit; le protoplasma est trouble, le noyau mal coloré, les cellules se disjoignent et disparaissent; il s'agit en réalité d'un processus de nécrose.

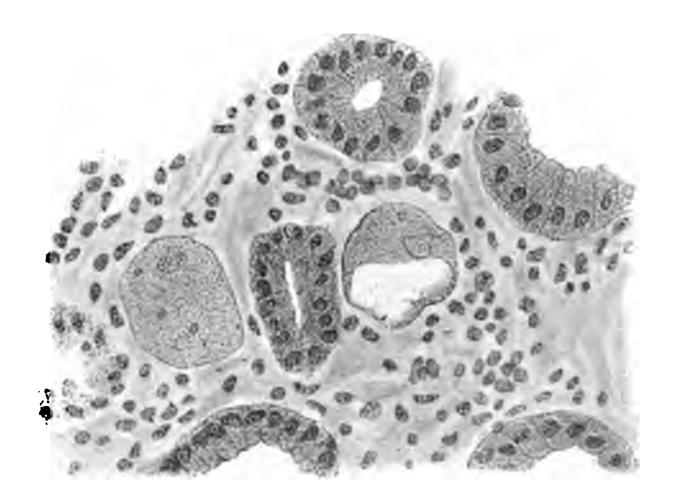


Fig. 1 (d'après Klimenko). — *Balantidium coli* dans le tissu conjonctif périglandulaire (1/80).

Il est rare que des *Balantidium coli* envahissent les glandes.

Le tissu interstitiel présente des phénomènes inflammatoires accusés : il est élargi, œdémateux, comblé par une infinité de cellules migratrices. Les capillaires sont très congestionnés, dilatés à l'excès, gorgés de sang. Dans les mailles de ce tissu ainsi phlogosé, des *Balantidium coli* sont visibles (fig. 1), surtout dans les régions où l'accumulation des éléments migrateurs est la plus marquée. On peut les voir apparaître dans quelques capillaires, mais le fait est exceptionnel.

Enfin, au milieu de ce tissu très enflammé, des régions nécrosées sont enclavées; sur une portion très restreinte de la muqueuse, les éléments glandulaires, le tissu conjonctif



Fig. 2. — Catarrhe de la muqueuse avec aspect adénomateux (côté droit de la figure). Destruction glandulaire au centre. Bourgeons charnus superficiels à gauche. *Balantidium coli* dans la muqueuse et surtout dans la sous-muqueuse. La surface de la muqueuse est recouverte d'une grande quantité de mucus.

(Verick. Obj. 2 Oc. 2).

perdent leur faculté de retenir les colorants, les parois vasculaires deviennent vitreuses et friables; bref, il s'est formé là un tissu granuleux, amorphe, dont il est facile de perce-

voir la mortification. Les *Balantidium coli* y sont absents; à la surface, les bactéries vulgaires abondent.

En d'autres régions, les altérations prennent un caractère chronique (fig. 2); le tissu interstitiel est très développé, prend l'apparence de bourgeons charnus, mais l'appareil glandulaire s'atrophie; les glandes sont diminuées de nombre, étouffées par le tissu conjonctif; elles sont réduites de volume.

Lésions de la sous-muqueuse. — Si la *Muscularis mucosæ* ne présente qu'une atteinte minime, à peine un peu d'infiltration cellulaire, il en est autrement de la sous-muqueuse.

Celle-ci est élargie, œdématiée, très vascularisée, envahie le plus souvent par des cellules migratrices; des hémorragies en nappe sont perceptibles, souvent sur une grande étendue. Dans tout ce tissu, les *Balantidium coli*[1] sont disséminés (fig. 3); les uns sont isolés, les autres groupés en amas; comme dans la muqueuse, les régions où les parasites sont les plus nombreux sont celles où les cellules migratrices sont les plus abondantes.

Les capillaires, les lymphatiques qui parcourent le tissu sous-muqueux sont parfois bourrés de ces parasites (fig. 4). Ces derniers se voient encore dans les foyers hémorragiques, où leur protoplasma se charge d'hématies.

Au milieu de ces phénomènes de type purement inflammatoire, prennent naissance d'autres altérations plus sévères qui se traduisent par de la *nécrose*. Des foyers se dessinent en effet, plus ou moins étendus, où les éléments du tissu sous-muqueux ont perdu leur colorabilité. Les cellules conjonctives, les éléments migrateurs, les fibres, les vaisseaux eux-mêmes sont confondus dans une gangue amorphe, où seuls

1. Dans les coupes provenant de pièces fixées au formol à 30 p. 100, ou au Flemming, les *Balantidium coli* se présentent de la façon suivante :

Ce sont de gros corps ovoïdes, habituellement deux fois plus volumineux que les amibes dysentériques (dans les coupes); quand ils sont ronds, leurs dimensions sont réduites de moitié. Le protoplasma est granuleux, pourvu d'une ou deux vacuoles et d'un noyau, ce dernier est teinté électivement par les réactions alcalines, est allongé, et prend aisément la forme d'un bâtonnet. Quelques parasites possèdent deux noyaux.



Fig. 3 (d'après Klimenko). — Envahissement de la sous-muqueuse, très épaissie, par un nombre considérable de *Balantidium coli* de toutes dimensions: formation du tissu de nécrose. Hémorrhagies diffuses. Infiltration cellulaire abondante.

des débris nucléaires sont perceptibles. Ces foyers nécrotiques sont habituellement entourés par une couronne de cellules migratrices, d'où partent des traînées inflammatoires qui s'infiltrent dans la sous-muqueuse.

Ces foyers peuvent être isolés et se montrer sous forme d'îlots; mais d'autres sont en continuation directe avec des altérations identiques qui occupent une portion restreinte de la muqueuse. Solowjew, Klimenko, etc., signalent que les portions nécrosées de la sous-muqueuse sont infiniment plus étendues que dans la muqueuse. On ne peut qu'être frappé de la grande analogie qui existe, à cet égard, entre cette dysenterie et la dysenterie amibienne. Là encore, il se constituerait des abcès dont l'ouverture donnera lieu à la formation des ulcères.



Fig. 4. — 3 *Balantidium coli* dans un capillaire de la sous-muqueuse. (Verick. Obj. 4. Oc. 2.)

Notons ici, cependant, que dans le foyer de nécrose, les *Balantidium coli* sont l'exception, et les bactéries vulgaires sont habituelles. Dans la zone périphérique infiltrée, au contraire, les *Balantidium* réapparaissent pour devenir très nombreux à quelque distance.

Lésions des autres tuniques. — Les altérations que présentent les autres tuniques sont infiniment moins marquées.

Les *couches musculaires* ne subissent aucune altération de leur tissu noble; les fibres musculaires ont leur aspect normal. Seul, le tissu conjonctif qui les sépare montre de l'infiltration cellulaire et de la congestion; les parasites sont

rares dans les interstices; par contre, on les voit en grand nombre dans les capillaires et les lymphatiques, au point qu'ils en obstruent la lumière.

Il en est de même de la *couche sous-péritonéale;* le *péritoine* peut montrer un certain degré d'inflammation congestive, mais comme dans les deux tuniques qui l'avoisinent, l'absence de nécrose est la règle.

Dans les régions comprises dans l'intervalle des ulcères, on assiste donc à deux ordres de phénomènes; les uns purement *inflammatoires* qui se montrent sur une vaste étendue du gros intestin; les autres *nécrotiques*, évoluant sous forme de foyers, limités dans la muqueuse, plus étendus dans la sous-muqueuse, mais en continuité directe d'une tunique à l'autre.

Ulcérations. — Avec un faible grossissement on peut se rendre compte de la topographie générale des pertes de substance.

Limitées et bien circonscrites, elles ne s'étendent pas en surface, mais en profondeur; elles n'entourent la muqueuse que sur une portion restreinte, tandis que dans la sous-muqueuse elles s'étalent en profondeur et en largeur, atteignant souvent la musculeuse; le volume de la perte de substance est donc plus considérable dans cette membrane; elle présente, comme celle de la dysenterie amibienne, la configuration d'un bouton de chemise.

Les bords sont constitués, de côté et d'autre, par la muqueuse nécrosée, dont les éléments ont subi une mortification progressive; ils ne sont plus colorables. Au milieu de ce tissu amorphe des hémorragies sont perceptibles. A peu de distance, la muqueuse reparaît avec les altérations précédemment décrites : infiltration interstitielle, hypersécrétion glandulaire, etc. Enfin, ces bords sont décollés sur une certaine distance, et surplombent au-dessus de la perte de substance.

Le fond de cette dernière et ses limites latérales sont formés, ici encore, de tissu nécrosé, appartenant soit à la sous-muqueuse seule, soit à la sous-muqueuse et aux couches musculaires. Cette nécrose est habituellement entourée

d'une couche assez dense de cellules rondes rappelant celle qui a été constatée autour des îlots mortifiés développés loin des ulcères.

Enfin, ces ulcères se font remarquer d'une façon particulière par l'absence de *Balantidium coli* à leur intérieur et sur leurs limites. Ils n'apparaissent en grand nombre que dès qu'on s'en éloigne et qu'on pénètre plus avant dans l'épaisseur des parois intestinales.

Les tissus qui se trouvent dans la région des ulcères présentent des caractères identiques à ceux qui ont été décrits plus haut. On y retrouve des *Balantidium coli* cheminant soit isolés, soit agglomérés; on les voit tout particulièrement dans les vaisseaux et les lymphatiques des différentes tuniques.

ALTÉRATIONS DES AUTRES VISCÈRES

D'une façon générale, les autres viscères paraissent peu atteints par le *Balantidium coli*.

L'*intestin grêle* présente parfois dans sa portion terminale, l'iléon, une rougeur diffuse de la muqueuse, avec psorenterie, hypertrophie et hyperémie des plaques de Peyer, voire même des ulcérations de volume assez réduit. Le type de ces diverses lésions est identique à celui qu'on observe dans le gros intestin.

Les autres organes sont généralement indemnes. Cependant, en certains cas, Winogradov, Stockwis ont rencontré dans le foie, le poumon, la rate, des embolies de *Balantidium coli*, voir même des abcès contenant le parasite. Pour expliquer ces faits, Klimenko fait remarquer avec quelle fréquence et quelle abondance ces protozoaires sont présents dans les coupes des vaisseaux et des lymphatiques intestinaux; on peut supposer que, lancés dans la circulation, ils engendrent une pyémie et des abcès consécutifs à des embolies parasitaires; ils reproduiraient ainsi au loin les désordres qu'ils ont provoqués dans l'épaisseur du gros intestin.

Les détails qui précèdent montrent la grande analogie qui existe entre la dysenterie balantidienne et la dysenterie amibienne.

On ne peut qu'être frappé, en effet, de la similitude générale des altérations intestinales; dans les deux cas l'ulcère est profond, s'étendant en largeur dans la sous-muqueuse et ne communiquant avec la cavité intestinale que par un étroit pertuis développé dans la muqueuse; il revêt l'aspect du bouton de chemise; les bords sont décollés.

Il est donc infiniment vraisemblable d'admettre que, comme l'amibe dysentérique, le *Balantidium coli* pénètre dans la muqueuse, à la faveur de ses mouvements rapides; il envahit la gangue interstitielle, au besoin les glandes, provoque une inflammation catarrhale intense bientôt suivie de nécrose, de là, traverse la *muscularis mucosæ* pour envahir la sous-muqueuse où il détermine une vaste nécrose, voire même un abcès. Ce dernier s'ouvre à l'intérieur du tube digestif, et l'ulcère est constitué, progressant dans la suite.

Des différences cependant séparent ces deux variétés de dysenteries. Dans l'ulcère même, l'amibe est perceptible, elle foisonne même; le *Balantidium*, au contraire, est absent et ne se trouve dans sa paroi qu'à une certaine distance du tissu mortifié.

Ce parasite disparaît, ou subit une désagrégation telle qu'il n'est plus perceptible, quelques heures après la mort; l'amibe persiste après ce délai. Enfin, dans l'intervalle des ulcères, on observe dans la dysenterie balantidienne des altérations étendues de la muqueuse; le fait n'existe pas dans la dysenterie amibienne, où, à peu de distance des pertes de substance, la muqueuse reprend rapidement son aspect normal.

DYSENTERIE BILHARZIENNE

Les méfaits de la *Bilharzia hæmotobia* sur le gros intestin [1] sont connus seulement d'après quelques travaux. On

1. Il ne sera question ici que des lésions bilharziennes du gros intestin. A part l'appareil vésical dont les altérations sont connues, la Bilharzioze ne semble provoquer d'altérations spécifiques dans aucun autre viscère.

connaît ceux de Bilharz, de Sonsino, de Zancarol, de Damaschino, de Firket, et enfin la très complète description que M. Letulle leur a récemment consacrée; nous lui ferons d'ailleurs de larges emprunts [1].

ASPECT MACROSCOPIQUE DU GROS INTESTIN

Les lésions dont le gros intestin est le siège ne sont habituellement pas généralisées à toute l'étendue de l'organe. Elles peuvent rester limitées au rectum, mais envahir aussi l'S iliaque et le colon descendant; on les rencontre rarement en des régions plus élevées.

A l'ouverture de l'intestin, on constate tout d'abord l'épaississement et le durcissement considérable des parois. Celles-ci, d'après Letulle, sont en véritable état de symphyse; la muqueuse est intimement soudée à la sous-muqueuse; ces deux membranes ne présentent plus ce glissement réciproque si facilement constatable à l'état normal.

La muqueuse présente soit une teinte rouge sombre, soit une coloration gris-noirâtre. Elle est lisse, dépourvue de plis, son aspect est terne. De temps à autre, on note quelques érosions superficielles, très légères, visibles parfois à la loupe seule; parfois encore le microscope seul est capable de les déceler. Mais ce qui frappe au niveau de cette muqueuse, c'est l'existence de verrucosités polypiformes, ou rappelant encore les adénômes intestinaux; leur nombre peut être considérable. Ces saillies sont mamelonnées, s'implantant directement sur la muqueuse ou, au lieu d'être sessiles, sont pourvues d'un pédicule (fig. 5). Elles présentent le volume d'un pois, mais elles peuvent acquérir

1. Th. Bilharz, *Wiener med. Wochensch.*, VI, p. 49 et 65, 1856. — Griesinger, *Arch. f. Heilkunde*, 1856. — Sonsino, *L'Imparliale*, XV, p. 738, 1875. — *L'Imparliale*, XVI, p. 3 et 33, 1876. — *Arch. générales de médecine*, XXVII, p. 652, 1876. — Belleli, *Progrès médical*, II, p. 54, 1885. — Alb. Ruault, *Progrès médical*, II, p. 56, 1885. — Zancarol, *Soc. méd. des Hôpitaux*, 1883. — Damaschino, *Soc. méd. des Hôpitaux*, 1883. — Firket, *Académie de médecine de Belgique*, 1897. — Letulle, *Archives de Parasitologie*, 1905 et *Revue de Gynécologie*, juillet-août 1905.

des dimensions plus grandes et atteindre 1 centimètre de



Fig. 5. — Rectum bilharzien (d'après Letulle). Verrucosités arrondies, pédiculées, développées au niveau de la muqueuse.

diamètre. Leur surface est villeuse; à la loupe, elle paraît criblée de petits orifices.

Si on vient à racler à l'aide d'un scalpel la surface de ces verrucosités ou la muqueuse elle-même, on découvre dans le produit de raclage dissocié dans l'eau, des œufs typiques de Bilharzie.

Ces verrucosités peuvent acquérir un volume plus considérable : Belleli a constaté, dans un cas, l'existence d'une tumeur des dimensions d'une petite pomme, siégeant à cinq ou six centimètres de l'anus; sa consistance était molle, sa coloration rouge claire; elle apparaissait à l'extérieur au moment des efforts de défécation. La surface était mamelonnée. Une coupe transversale montrait l'existence de cavités kystiques remplies d'une substance gélatineuse, transparente.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

L'étude histologique révèle des lésions de toutes les tuniques, mais portant principalement sur la muqueuse et la sous-muqueuse.

Altérations de la muqueuse.

Dans le segment atteint, il n'est pas un point de la muqueuse qui ait gardé son intégrité; mais suivant les régions envisagées, les lésions qu'elle présente sont d'aspect différent. Elle montre « tantôt les signes d'une inflammation chronique diffuse, à tendance ulcérative, tantôt les caractères d'une hyperplasie générale de ses tissus fondamentaux, hyperplasie telle, surtout au niveau des saillies verruqueuses, que l'ensemble des lésions correspond à un véritable adénôme glandulaire. » (Letulle).

La muqueuse sera donc étudiée :

1° Au niveau des ulcérations;

2° Au niveau des saillies verruqueuses;

3° Dans les régions intermédiaires aux saillies verruqueuses et aux ulcérations.

Ulcérations. — Les ulcérations sont *essentiellement superficielles*; il s'agit de simples érosions produites par

un travail inflammatoire lent, progressif, n'atteignant jamais la *muscularis mucosæ;* il est rare même que les couches profondes de la muqueuse soient entamées. De plus, les pertes de substance ne sont jamais très étendues ; elles sont limitées par des portions de muqueuse en pleine activité, même en hyperactivité, ainsi qu'on le verra plus loin. Les bords peuvent être obliques ou taillés à pic, mais ne sont *jamais décollés.*

Cette topographie générale était importante à mettre en relief pour montrer déjà les différences qui séparent ces ulcères de ceux des dysenteries bacillaire et amibienne [1].

Pour bien saisir les caractères et la genèse de ces ulcérations, il est nécessaire de suivre les phases qui précèdent leur formation. Letulle a montré que la première altération consiste dans une infiltration du tissu interstitiel par un grand nombre de cellules : les unes sont des cellules conjonctives proliférées, les autres, les plus abondantes, sont des éléments migrateurs, issus des vaisseaux dilatés et gorgés de sang. Ces désordres paraissent affecter un caractère chronique ; les fibrilles connectives en effet sont épaissies, serrées les unes contre les autres, et sont l'image d'une sclérose diffuse transformant en un tissu dur, lardacé, fibroïde, la muqueuse molle et souple à l'état normal.

En même temps, les glandes de Lieberkühn subissent des désordres régressifs ; elles se rapetissent, s'atrophient ; l'épithélium glandulaire devient cubique et cesse de sécréter du mucus ; les culs de sacs se laissent envahir par des leucocytes abondants, surtout polynucléaires. L'épithélium desquame et la glande n'existe plus qu'à l'état de vestige.

Ainsi, progressivement, la muqueuse ne devient plus qu'un amas informe d'un tissu infiltré qui ne tarde pas à subir les effets de la mortification (fig. 6). Les portions les plus superficielles s'effritent ou s'éliminent par lambeaux ; l'ulcère est alors constitué.

Ainsi formé, il présente un fond, représenté par le tissu infiltré des parties profondes de la muqueuse, qui reposent

1. Voir ces *Archives,* juin et juillet 1907.

encore sur la *muscularis mucosæ*. Il est irrégulier, fragmenté à la surface. Au milieu des éléments migrateurs qui l'ont envahi, on perçoit des vaisseaux congestionnés, dilatés à l'excès, et entourés d'une zone épaisse de leucocytes. Les lymphatiques présentent des caractères analogues ; puis des glandes sont perceptibles, réduites à l'état de vestiges. *Jamais on ne constate d'hémorragies.*

Enfin, dans la profondeur de la muqueuse qui a subi cette

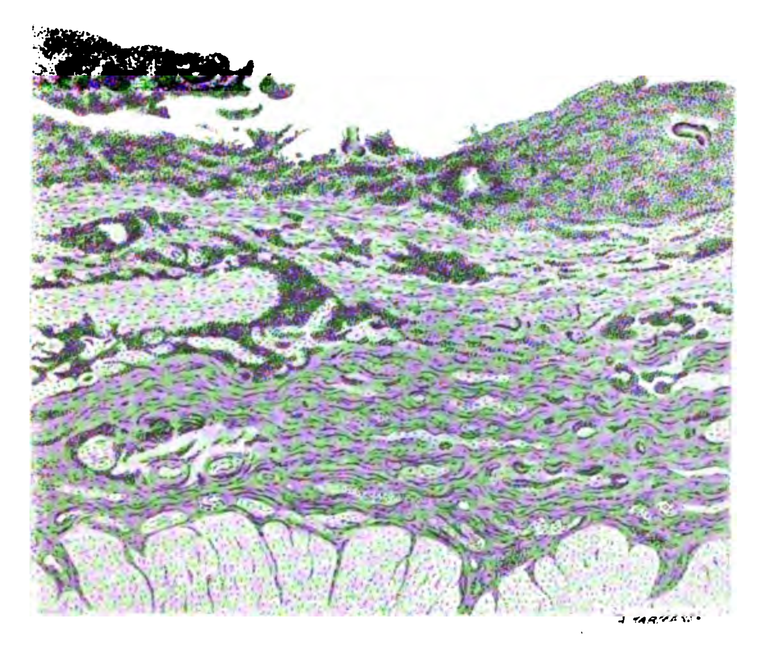


Fig. 6 (d'après Letulle). Ulcération bilharzienne.

élimination superficielle, on constate fréquemment l'existence d'œufs de Bilharzie, dont les désordres inflammatoires qui précèdent sont directement tributaires.

Ces œufs sont ovoïdes (fig. 7), le plus souvent munis d'un éperon latéral ou polaire, et contiennent à leur intérieur un embryon; ou bien l'œuf a été évacué, et il ne reste plus à sa place que la coque rompue, visible seulement dans les préparations colorées à l'hématoxyline-orcéine (Letulle).

Saillies verruqueuses. Au niveau des saillies verru-

queuses, les lésions consistent « à l'inverse des précédentes, en un travail d'hypertrophie excessive, en une hyperplasie considérable, souvent même désordonnée, des deux plus importantes des parties constitutives de la muqueuse : la gangue conjonctivo-vasculaire et le tissu glandulaire épithélial » (Letulle).

Ces saillies verruqueuses ne sont en réalité que des îlots adénomateux développés uniquement aux dépens de la muqueuse qui a proliféré sur une région limitée. Les coupes

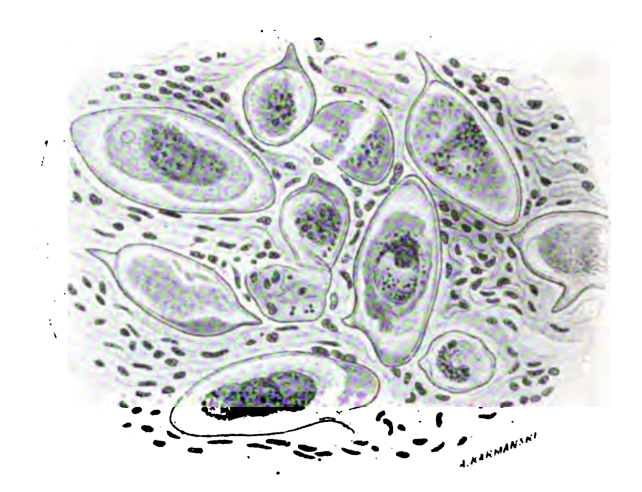


Fig. 7 (d'après Letulle). — Œufs de bilharzie dans la muqueuse.

montrent nettement qu'il ne s'agit pas d'un repli intestinal plus développé que de coutume, car la *muscularis mucosæ* n'est pas soulevée ; elle continue son trajet comme dans les parties voisines.

Dans ces productions hyperplasiques, il convient d'étudier la gangue conjonctivo-vasculaire et l'appareil glandulaire.

La *gangue conjonctive* est extrêmement développée. Les travées dont elle se compose sont larges et épaisses ; s'entrecroisant en tous sens, elles fournissent un feutrage dense, qui enserre les glandes hypertrophiées, et prend la place des glandes atrophiées. A la région la plus superficielle de la

verrucosité, cette gangue conjonctive s'épanouit, libre de tout élément glandulaire, pour figurer un véritable « dôme conjonctivo-vasculaire » (Letulle) qui coiffe l'amas adénomateux (fig. 8). Au niveau de ce tissu si développé, rampent de nombreux capillaires très dilatés, dont les parois sont elles-mêmes très denses et épaisses, mais il n'est possible de déceler dans ce véritable bourgeon charnu la moindre cellule lymphatique dont l'existence eût prouvé l'existence

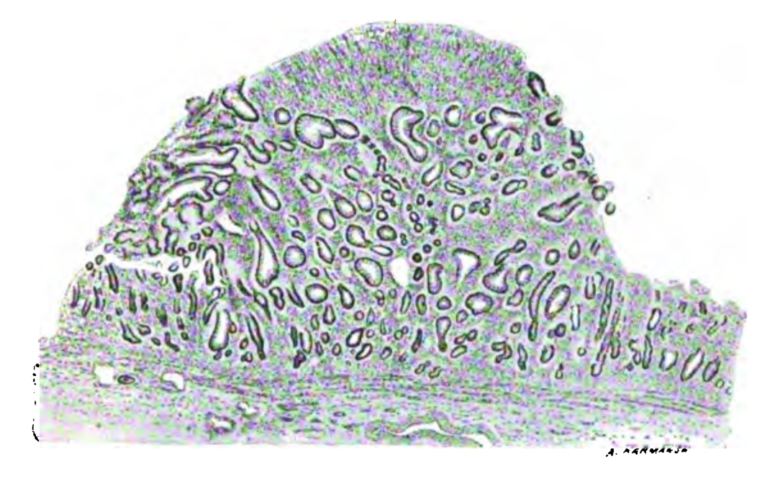


Fig. 8 (d'après Letulle). — Ilôt adénomateux; hyperplasie glandulaire et interstitielle en évolution.

d'une inflammation aiguë « Tout y est silencieux, rien n'est nécrosé. »

Enfin, dans la profondeur de ces productions, des amas d'œufs sont parfois décelables (fig. 9).

L'*appareil glandulaire* subit des modifications importantes dont les plus constantes et les plus marquées sont l'hypertrophie et l'hyperplasie.

Les glandes de Lieberkühn sont hypertrophiées. Leurs dimensions sont considérablement augmentées.

Letulle en a fait des mensurations très précises. A l'état normal elles mesurent 160 à 165 μ de long, sur 65 à 72 μ de large. Dans les îlots adénomateux, elles atteignent 600,700 et même 1000 μ de long sur 150 à 180 μ de large.

Dans la plupart d'entre elles l'épithélium a conservé son aspect normal, quoique ses éléments soient plus volumineux surtout dans le sens de la longueur.

L'hyperplasie ne survient que sous l'influence d'une irritation prolongée, entretenue dans le voisinage par la présence des œufs de parasites. En ce cas, la glande, simple tube cylindrique, se ramifie et se dilate à l'excès; certaines

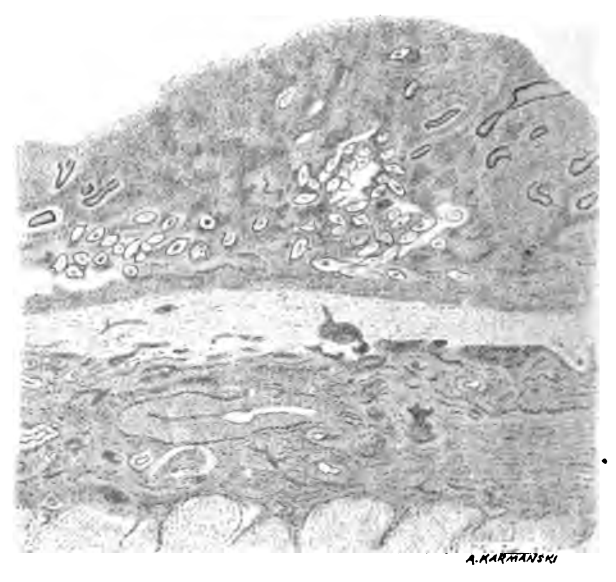


Fig. 9 (d'après Letulle). — Œufs de bilharzie incrustés dans la muqueuse présentant des lésions d'hyperplasie diffuse.

sont bifides (fig. 10), d'autres sont représentées par des cavités multiples se rejoignant dans un conduit commun, et tapissées par de volumineuses cellules épithéliales.

Ces dernières sont énormes, souvent gorgées de mucus : elles sont toujours cylindriques et manifestent des phénomènes de division caryokinétique très marqués.

La dilatation glandulaire peut être considérable, au point que l'on assiste, comme dans le cas de Belleli, à la formation de kystes muqueux de dimensions considérables.

Ce processus hyperplasique ne saurait durer indéfiniment, et il arrive une époque où ces glandes en état d'hyper-

activité subissent des lésions dégénératives. « L'ectasie, la dilatation chronique de la cavité glandulaire accumule à l'intérieur de l'organe des paquets énormes de mucus : elle y appelle les ennemis du dehors, les cellules lymphatiques et leurs satellites, les germes microbiens qui font partie de la flore intestinale. Les globules blancs franchissent la paroi

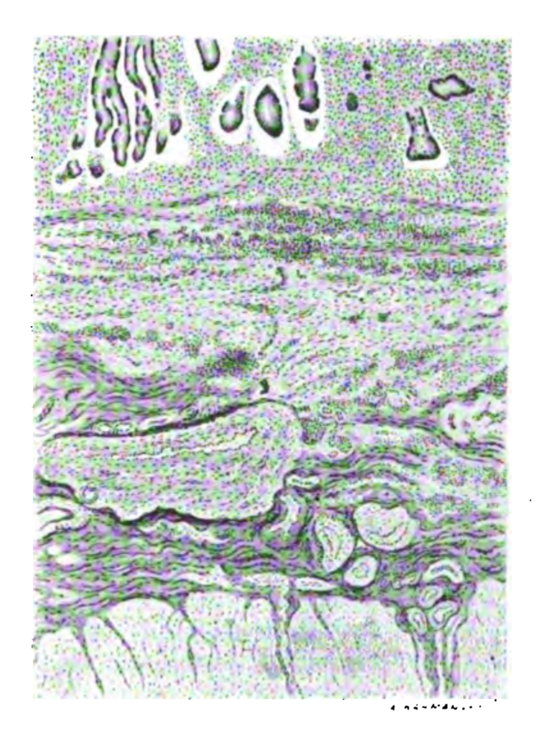


Fig. 10 (d'après Letulle). — Endophlébite végétante développée dans la sous-muqueuse.

épithéliale » (Letulle). On voit en effet des glandes extrêmement dilatées, remplies de muco-pus, charriant des polynucléaires désagrégés. L'épithélium, de cylindrique qu'il était, devient cubique ou bien encore il s'amincit, s'aplatit, se détache de sa membrane basale pour flotter sous forme de ruban dans la cavité glandulaire. Les noyaux disparaissent progressivement.

Régions intermédiaires aux îlots adénomateux et aux ulcé-

rations. — Dans l'intervalle des adénômes et des ulcères, la muqueuse présente encore des altérations. Sur presque toute l'étendue de ces régions intermédiaires, on observe encore l'hypertrophie et l'hyperplasie glandulaires, et le développement fibroïde de la gangue conjonctive qui forme de nouveaux bourgeons charnus.

Ces modifications sont cependant notoirement moins marquées qu'au niveau des saillies verruqueuses. Néanmoins elles sont suffisamment accentuées pour affirmer l'existence d'un processus chronique, lent mais constant, entretenu par les œufs de Bilharzie que l'on rencontre dans l'épaisseur de cette muqueuse ou dans les couches sous-jacentes; elles revêtent ici encore l'aspect adénomateux.

Mais à côté, dans ces mêmes régions, il est facile de percevoir, en quelques points limités, le début d'un processus de mortification, qui aboutira ultérieurement aux ulcérations telles qu'elles ont été décrites; on les y rencontre à leurs différents stades d'évolution.

Il ne s'agit donc pas ici de lésions nouvelles. Elles sont identiques à celles qui ont été étudiées précédemment, et présentent seulement un degré d'intensité moins marqué.

Muscularis mucosæ.

La *muscularis mucosæ* est toujours respectée par les lésions ulcératives; elle en est séparée par un tissu fibroïde qui tapisse le fond des pertes de substance. Le plus souvent, elle présente une largeur double de ce qu'elle est à l'état normal; son épaisissement est dû à l'élargissement, à la prolifération des couches musculaires lisses qui la constituent.

Parfois, quand l'ulcération est infectée, elle se laisse envahir par des amas ou des traînées de cellules migratrices.

Au niveau des îlots adénomateux, son épaisseur devient alors considérable; sa structure se transforme même. « Au lieu d'une seule couche, bien limitée, de fibres musculaires lisses réunies en faisceaux minces, toujours parallèles à la surface de l'intestin, le muscle de la muqueuse se décompose en plusieurs couches plus ou moins marquées, dans

lesquelles l'allure générale des faisceaux contractiles, tout en demeurant parallèle, tend à les disloquer. » (Letulle, p. 358).

Les cellules musculaires ne présentent d'ailleurs aucune lésion dégénérative. Les lymphatiques, les vaisseaux qui cheminent ne semblent nullement altérés.

Sous-muqueuse.

La sous-muqueuse est le siège de lésions particulières, que Letulle considère à juste titre comme spécifiques de la bilharziose.

Déjà, dans une vue d'ensemble, on s'aperçoit que son tissu, normalement lâche, est transformé en un cylindre fibreux, dur et rigide. Elle semble soudée à la muqueuse. Ce qui frappe encore, c'est que ces altérations sont identiques sur toute l'étendue de la région envahie par la bilharziose.

La sous-muqueuse est tout d'abord épaissie, non pas comme dans la dysenterie bacillaire, ou la dysenterie amibienne en son début, par un tissu inflammatoire séro-œdémateux, mais par du *tissu scléreux lamellaire*. Il s'agit de tissu fibreux, dense, où tout caractère d'inflammation aiguë est absent; les cellules adipeuses ont disparu.

Peu de follicules lymphatiques y sont perceptibles; ils ne présentent aucune réaction.

Au niveau des verrucosités, la sous-muqueuse pousse des bourgonnements fibreux qui s'élèvent dans la saillie; parfois ils traversent la *muscularis mucosæ*, ou bien ils la repoussent devant eux.

Les *artères* sont dans un état d'intégrité parfaite. « Elles semblent incrustées, comme sculptées, dans cette gangue fibreuse » (Letulle, p. 362). Quant au *système veineux*, il montre des lésions importantes.

La plupart des veines sont atteintes d'endophlébite chronique (fig. 10). La couche moyenne est le plus souvent normale; la couche externe présente de la sclérose. C'est au niveau de la paroi interne qui se cantonnent les altérations.

Celle-ci est le siège d'une inflammation végétante énorme, qui aboutit à la formation de bourgeons exubérants, venant faire saillie dans la cavité vasculaire et l'oblitérant partiellement ou en totalité. Ces bourgeons peuvent prendre naissance sur les points diamétralement opposés de la paroi veineuse; ils viennent ainsi à la rencontre l'un de l'autre; ou bien ils partent de quatre points opposés, et la lumière vasculaire prend une forme cruciale; ou bien encore, le bourgeon occupe les trois quarts du pourtour du vaisseau, et s'avance à la façon d'un écran.

Dans ces veines, le tissu élastique présente des modifications importantes, et tout particulièrement une hyperplasie énorme. C'est ainsi qu'il enserre la périveine de bandes très denses; au niveau de la couche moyenne, les fibres élastiques très épaisses dissèquent pour ainsi dire les fibres musculaires; enfin la membrane interne elle-même est envahie par de nombreuses fibrilles de ce tissu, qui rampent jusque vers le confin de la surface endothéliale. Cette apparence, nettement mise en lumière par les colorations à l'orcéine, n'est pas habituelle dans les cas de phlébite ordinaire ; pour Letulle, « *cette hypergenèse élastique dans l'endophlébite bilharzienne* constitue un caractère particulier, exceptionnel » (p. 368).

Il est utile de signaler encore que les veines atteintes d'endophlébite sont réparties à peu près uniformément dans toute l'étendue de la sous-muqueuse; toutefois celles qui sont le plus rapprochées de la *muscularis mucosæ* sont les moins atteintes. On note encore que les veinules dont le calibre est inférieur à 178 μ ne présentent plus d'endophlébite. Signalons encore, avec Letulle, l'intégrité constante et absolue de l'endothélium, de même l'*absence complète de thrombose*.

Tel est l'aspect habituel de la sous-muqueuse. Dans les régions cependant, où siègent les ulcérations, et qui ont été infectées par elles, il n'est pas rare de constater des altérations d'ordre secondaire. Ce sont des amas de cellules embryonnaires qui s'infiltrent entre les travées fibreuses; en certains points ils sont tels qu'on pourrait croire à l'exis-

tence d'abcès microscopiques. En réalité, il s'agit là souvent de lymphatiques distendus et infectés.

Ajoutons à cela que la cause de tous les désordres à allure chronique s'inscrit d'elle-même dans la sous-muqueuse : ici encore on trouve des œufs de bilharzie; les uns contiennent un embryon, les autres ne sont plus représentés que par une coque brisée. Toutefois leur abondance est moins grande que dans la muqueuse : ils se cantonnent de préférence dans la voisinage de la *muscularis mucosæ*.

Enfin, fait à retenir et qui sépare nettement la bilharziose intestinale des dysenteries étudiées précédemment, c'est, ici encore, l'*absence complète d'hémorragies, anciennes ou récentes.*

Couches musculeuses.

Les couches musculeuses sont indemnes de toute lésion : pas de sclérose, pas d'altérations des fibres musculaires lisses. Fait remarquable, le système veineux qui était si atteint dans la sous-muqueuse est complètement sain dans les couches musculeuses. Letulle explique ce contraste de la façon suivante : « les contractions vermiculaires incessantes de la couche musculeuse de l'intestin s'opposent, pour ainsi dire, à la stagnation des parasites femelles dans l'épaisseur des interstices musculaires » (p. 374).

Couches péritonéale et sous-péritonéale.

La *couche sous-péritonéale* présente une sclérose accusée des lames connectives, étouffant le développement des cellules adipeuses. Mais la lésion principale consiste dans une endophlébite en tous points analogue à celle de la sous-muqueuse. Letulle, à juste titre, souligne l'intérêt de cette constatation ; n'a-t-on pas vu en effet que la couche musculeuse restait seule indemne de cette altération ?

Au niveau du *péritoine*, même sclérose, visible surtout au niveau des replis épiploïques.

A noter que dans ces deux couches, l'absence d'œufs ou de coques vides est la règle.

Altérations du méso-colon.

Une mention particulière doit être faite des altérations du méso-colon, qui sont analogues à celles des tissus envisagés plus haut. On y rencontre encore des travées de tissu connectif fibroïde, scléreux, et des lésions énormes du système veineux. Alors que les artères sont saines, ou presque saines, les veines montrent une endophlébite végétante colossale. Elles sont en même temps le siège d'un *processus hyperplasique* considérable, portant sur le *tissu musculaire* et sur le *tissu élastique* des vaisseaux. Les fibres élastiques sont développées à ce point, qu'elles se détachent des parois externe et moyenne pour envahir le bourgeon qui se développe dans la cavité vasculaire et en rétrécit plus ou moins le calibre. Ici encore, en aucun point, il n'existe de thrombose; l'endothélium est partout intact. On dirait que « la Bilharzie s'oppose à la coagulation du fibrinogène » (Letulle, p. 380).

Signalons encore avec Letulle que les vaisseaux veineux de l'*excavation pelvienne* présentent des altérations identiques.

Les autres organes sont dans un état d'intégrité parfaite.

Telles sont donc les lésions intestinales de la bilharziose. Elles se résument dans une inflammation subaiguë diffuse interstitielle de la muqueuse : celle-ci subit un processus hyperplasique général sur toute l'étendue de la région atteinte ; à cette hyperplasie fait suite un travail d'atrophie portant sur l'appareil glandulaire. Enfin le tout se complique parfois d'ulcérations, ou pour mieux dire d'érosions qui ne dépassent jamais les couches profondes de la muqueuse.

Le processus intestinal d'origine bilharzienne n'est donc pas comparable aux altérations que les dysenteries précédentes ont appris à connaître. Aussi n'est-il peut-être pas exact de prononcer le mot de « dysenterie bilharzienne » ; il ne s'agit pas là d'une dysenterie véritable, mais seulement d'une pseudo-dysenterie.

III

CONTRIBUTION A L'HISPATHOLOGIE GÉNÉRALE DU CANCER

LE CANCER ÉPITHÉLIAL

(*Histogenèse — Origines — Nature*)

PAR

M. Maurice LETULLE

Professeur agrégé à la Faculté de médecine,
Médecin de l'hôpital Boucicaut.

La question du « cancer » se trouve plus que jamais à l'ordre du jour. De tous côtés les anatomo-pathologistes, unis aux expérimentateurs, multiplient leurs efforts et les documents s'accumulent antour des différentes doctrines qui prétendent apporter la lumière dans ce problème encore si obscur.

Ayant pu, depuis longues années, disposer d'un grand nombre de pièces anatomo-pathologiques parmi lesquelles il me fut donné, maintes fois, de saisir des lésions cancéreuses encore à leur début, il m'a paru utile d'en résumer ici les multiples observations provenant d'une expérience déjà longue. Il me sera permis, je l'espère, de les regarder comme utiles à l'étude des origines et de la nature intime de la « maladie cancéreuse. »

Pour être viable, une conception doctrinale du cancer

ne peut pas ne pas s'appuyer, avant tout, sur l'ensemble des « signes matériels, » c'est-à-dire des caractères histopathologiques des lésions causées par le cancer. C'est donc par les « pièces », par les altérations microscopiques que commencera ma part contributive. Et c'est sur ces données positives que, pour finir, j'appuierai mon plaidoyer en faveur de la théorie pathogénique qui m'aura paru répondre le mieux à la somme des desiderata rencontrés en cours de route.

I. — GÉNÉRALITÉS HISTOPATHOGÉNIQUES

Il m'a toujours paru nécessaire et il me semble plus que jamais indispensable de maintenir une scission absolue entre les cancers d'origine épithéliale ; « épithéliomes et carcinomes » et le reste des autres « tumeurs malignes » provenant des divers éléments cellulaires qui constituent notre « gangue organique », le « squelette conjonctivo-vasculaire », le vaste domaine du tissu conjonctif. La totalité des tumeurs de la série connective, y compris la classe parfois troublante des endothéliomes, des périthéliomes et des myélomes, ne ressortit pas aux mêmes lois pathogéniques générales que le cancer épithélial proprement dit. Toute production tumorale qui prend naissance dans le « milieu intérieur, » aux dépens d'une ou de plusieurs variétés des « cellules connectives » à une période quelconque soit de leur évolution organogénique, soit de leurs métamorphoses physiologiques, n'a rien de comparable avec la formidable révolution qui s'accomplit, sous les yeux de l'histologiste, dans la cellule épithéliale, quelle qu'en soit la variété, sitôt qu'elle est frappée du « mal cancéreux ». Même quand il s'agit de l' « épithélioma glandulaire » le plus typique ayant conservé dans ses proliférations encore discrètes les caractères généraux propres aux glandes originelles auxquelles il demeure contigu, la « métamorphose cancéreuse » se révèle par des traits spécifiques, ineffaçables. On peut avancer, d'une façon générale, que les transformations radicales subies par tout épithélium cancérisé sont si

profondes, si absolues, pour qui en veut rechercher les traits, qu'une erreur de diagnostic devient, pour ainsi parler, à peu près impossible.

Sans prétendre faire retour au temps et aux idées de Lebert et de son école sur la « cellule cancéreuse », il est indispensable cependant de reconnaître aux caractères microscopiques des cancers épithéliaux une « spécificité » parfaite, irréductible, qu'aucune autre altération anatomo-pathologique du corps humain n'est jamais parvenue, non pas à atteindre, mais même à esquisser.

De par ses lésions, *tout cancer épithélial est spécifique;* en quelque point qu'il se manifeste, il porte en lui-même son sceau, sa marque d'origine constante et c'est l'œuvre de l'histopathologie d'en différencier les traits et d'en préciser les caractères pathognomoniques.

La spécificité du cancer épithélial ne réside ni dans la tuméfaction hyperplasique des tissus en voie de transformation tumorale, ni dans les différentes déchéances qui menacent ces tissus ou organes et les peuvent détruire par tel ou tel procédé de dégénérescence; c'est encore moins dans l'induration sclérosante des couches composites qui enserrent la région néoplasique; car les « cirrhoses péri-cancéreuses, » n'ont rien de particulier et représentent un simple essai de circonscription lésionale, une tendance réactionnelle de l'organisme, un effort, trop souvent impuissant, vers la guérison.

Le signe unique, pathognomonique, du cancer, en l'absence duquel l'histo-pathologiste peut et doit hésiter, parfois jusqu'à se déclarer désarmé, c'est *l'effraction de leur « assise connective » par les proliférations épithéliales désordonnées* et l'envahissement du tissu conjonctivo-vasculaire par ces « colonies épithéliales » qui en est la conséquence nécessaire (fig. 1). Partout où, à l'état normal, un revêtement épithélial existe, inséré sur une surface connective qui le nourrit, aucun molimen pathogénique, aucune force désorganisatrice connue, en dehors de la « puissance cancérigène », n'est capable de donner à cet épithélium, si proliféré,

si « inflammatoire » soit-il devenu, la faculté anarchique de franchir la barrière anatomo-physiologique connective sous-jacente, à lui imposée par les lois de l'hérédité normale. Reste à rechercher d'abord les traits fondamentaux, puis, si possible, à découvrir la source même de cette puissance anormale, créatrice des cancers épithéliaux.

Les « déviations formatives » et la « métatopie » qui



Fig. 1. — Carcinome de l'intestin (début). — Ce petit nodule (de la grosseur d'un petit pois sur la pièce microscopique) offre tous les caractères d'un carcinome infectant : les glandes en tube ont violé la *Muscularis mucosæ* en maints endroits; les épithéliums glandulaires se sont transformés en éléments petits, richement nucléés et ont infesté largement les mailles lymphatiques de la sous-muqueuse, y créant une véritable tumeur à peine enkystée.

Grossissement 20/1.

permettent de la sorte aux cellules cancéreuses baignant dans les sucs plasmatiques d'y vivre une vie nouvelle, exubérante et désordonnée, ne peuvent que coordonner l'ensemble des désordres ultérieurs; elles ne les expliquent pas.

Cancérisation des voies lymphatiques. — Cancérisé, l'épithélium devient un véritable « parasite » pour l'organisme entier. Capable d'emboliser ses *colonies secondes* dans les parties les plus éloignées de son foyer d'origine et les moins

aptes, en apparence, à leur donner asile, le cancer, qui a envahi les voies lymphatiques dès le moment précis où il a

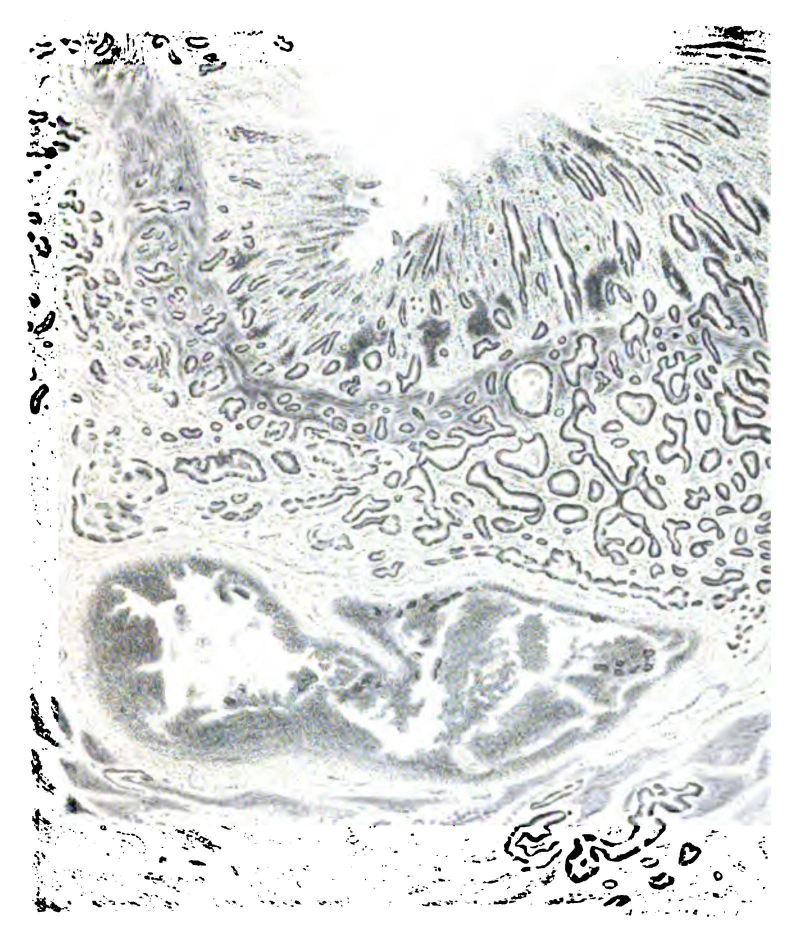


Fig. 2. — Cancer de l'estomac. (Épithélioma cylindrique). Effraction de la *muscularis mucosæ* et de la sous-muqueuse par les bourgeonnements des glandes de Lieberkühn. Les voies lymphatiques des couches de l'estomac sont distendues et remplies par ces formations néo-épithéliales.

Grossissement 20/1.

effectué sa première effraction pariétale, semble trouver dans ce milieu nouveau toutes les conditions les plus favorables à ses multiplications élémentaires (fig. 2). Et, de

fait, il y prolifère avec vigueur, distendant les canaux lymphatiques sans les thromboser et se contentant, à l'ordinaire, d'épaissir dans leurs parois le tissu conjonctivo-élastique, sans même léser la couche endothéliale qu'on peut retrouver fort longtemps en place, intacte.



Fig. 3. — Epithélioma cylindrique de l'estomac. — Effraction de la *muscularis mucosæ* hypertrophiée. Les bourgeonnements tumoraux des culs-de-sacs glandulaires de Lieberkühn ont suivi le espaces et canaux lymphatiques qu'ils distendent et remplissent de glandes néoplasiques, tout en respectant les endothéliums vasculaires. Grossissement 90/1.

Les élaborations qui ont lieu à l'intérieur des espaces ou des vaisseaux lymphatiques, surtout quand on a affaire à des épitheliomas d'origine glandulaire conservant leur type originel d'une façon plus ou moins parfaite, révèlent souvent un effort d'organisation cellulaire, une tendance architectonique des plus remarquables. Distendue, la cavité lymphatique se montre, par exemple, tapissée par une couche très régulière et continue d'épithéliums cylindriques mucigènes qui lui donnent tous les caractères, ici d'une glande (fig. 3 et 4), là d'un repli muqueux à peu près parfait. Ailleurs, le lymphatique apparaîtra

bourré d'acini, de culs-de-sac glandulaires caractéristiques.



Fig. 4. — Cancer secondaire de l'intestin grêle, par « greffe cancéreuse péritonéale ». — A droite, le péritoine et la couche sous-séreuse fort épaissis, rétractés, sont infiltrés de glandes cancéreuses. Les deux couches musculeuses, hypertrophiées et cancéreuses, surtout l'interne, se sont coudées. La sous-muqueuse, cancérisée surtout dans sa portion juxta-musculaire, est épaissie, sclérosée. La muqueuse est encore intacte.

Grossissement 7/1.

D'une façon générale, les « lymphangites cancéreuses »,

expression discutable en ce qu'elle prête à confusion, les « *cancers des voies lymphatiques* » démontrent d'une façon exemplaire la vitalité monstrueuse accordée à l'épithélium cancéreux et en voie de migration. On l'y voit, par exemple, envoyer à même la lymphe et y coloniser ses inépuisables séries de cellules néoformées. Les éléments lymphatiques les coudoient et les accompagnent ou les laissent passer, longtemps sans paraître en souffrir. Souvent aussi, à l'intérieur de ces vaisseaux, infiltrés d'autre part à leur surface extérieure par des fusées carcinomateuses interstitielles (péri-lymphangite cancéreuse), on trouve de véritables « greffes cancéreuses » en voie d'organisation. Ces greffes font végéter la paroi vasculaire jusqu'à oblitérer la lumière, alors même qu'il s'agit d'un vaisseau important, comme l'est le canal thoracique, par exemple.

L'infestation des canaux lymphatiques d'un organe (le poumon, l'intestin) par le cancer y réalise d'une manière spontanée les plus délicates comme aussi les plus paradoxales infections. La lymphangite « rétrograde » y est monnaie courante et met en valeur les conduits vecteurs de la lymphe en les amplifiant. Les techniques colorantes du tissu élastique dessinent à souhait les contours des lymphatiques cancéreux, car leur paroi distendue est souvent épaissie par suite d'une hypergénèse fibro-élastique des plus accusées.

Les perturbations complexes qui résultent de ces désordres dans la circulation de la lymphe contribuent à jouer un rôle parfois décisif dans les déchéances viscérales de l'organisme infesté par le cancer. Peu de lésions sont, à cet égard, aussi démonstratives que les *greffes cancéreuses de l'intestin* d'origine péritonéale (fig. 4). Lorsqu'un cancer viscéral a semé dans la cavité péritonéale quelques colonies secondaires, ces « embolies séreuses » viennent assez souvent se fixer à la surface d'une anse intestinale ou d'une bosselure du gros intestin. Elles s'y implantent et ne tardent pas à enfoncer dans la paroi intestinale leurs essaimages successifs. Un phénomène des plus suggestifs se produit alors : les îlots des cellules cancéreuses, s'infiltrant dans les espaces et vaisseaux chylifères, gagnent, peu à peu, par voie centripète,

la muqueuse elle-même, ayant traversé les couches musculeuses puis la sous-muqueuse de l'intestin.

Elles l'abordent par sa couche profonde, et la *muscularis mucosæ*, si accessible aux bourgeonnements cancéreux, quand ceux-ci proviennent de la muqueuse, résiste fort longtemps, semble-t-il, aux colonies qui la menacent par

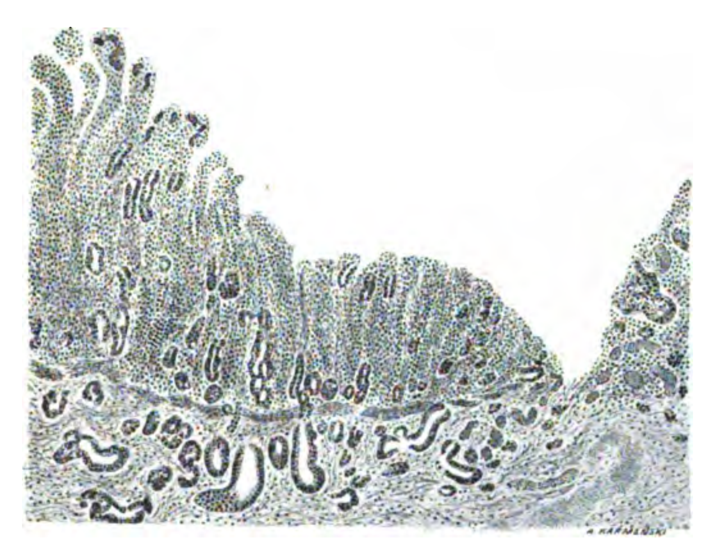


Fig. 5. — Ulcération de la muqueuse intestinale par les bourgeonnements centripètes de la greffe cancéreuse péritonéale. — La *muscularis mucosæ* (en bande horizontale transversale) est traversée en plusieurs places par des ilots cancéreux, d'aspect glandulaire, tapissés de cellules cylindriques épithéliomateuses. A droite, l'ulcération de la muqueuse est complète. A gauche, la muqueuse épaissie est infiltrée de boyaux carcinomateux mêlés aux glandes de Lieberkühn.

Grossissement 40/1.

la voie inverse. Les détails microscopiques qui caractérisent cette « formation cancéreuse nodulaire par greffe centripète » offrent, entre autres intérêts, celui de mettre en valeur le mécanisme de l'invasion des lymphatiques de l'intestin par les colonies épithéliomateuses. Ils montrent aussi, en pleine évolution, les réactions inflammatoires chroniques des différentes couches constitutives de l'intestin, en particulier les hypergénèses élastiques énormes qui en sont comme les satellites obligatoires (fig. 4 et 5).

Les *canaux sanguins*, et tout particulièrement les veines, rivalisent avec les lymphatiques dans la prédilection manifeste qu'affecte le système circulatoire pour la culture des épithéliums cancérisés. On sait combien le système Porte est, à ce point de vue, privilégié d'une façon singulière.

Les *phlébites cancéreuses* sont bien plus volontiers thrombosiques que les lymphangites carcinomateuses. Par l'oblitération souvent hâtive de la lumière vasculaire, autant qu'on peut en juger d'après les symptômes sur le vivant, ces thromboses veineuses cancéreuses expliquent sans doute la rareté grande des cancers secondaires de l'endocarde. On ne saurait trop opposer cette rareté à l'extrême fréquence des sarcomes secondaires du cœur.

Cancers bénins. — En principe, toute formation cancéreuse, si minime soit-elle, devrait, au point de vue de l'anatomie pathologique générale, être considérée comme maligne, puisqu'elle infecte, dès sa naissance, les origines mêmes du système lymphatique. Il est loin d'en être ainsi cependant et nous n'en sommes plus à compter les faits indiscutables, confirmés par le microscope, de *cancers bénins* demeurés circonscrits à une zone très restreinte de la peau, des bronches ou du tube digestif. En particulier, l'appendice vermiforme du cœcum, le gros intestin et l'estomac m'en ont fourni de fort beaux exemples.

Autant la bénignité relative des cancers du larynx et du rein s'explique par l'anatomie normale de ces organes naturellement encapsulés dans une enveloppe fibroïde plus ou moins complète, autant, lorsqu'il s'agit du tractus digestif (je l'ai pu constater dans de multiples observations), la raison de bénignité d'un cancer échappe souvent à l'enquête la plus méticuleuse. Il m'a été possible d'y trouver plus d'une fois, pièces en mains, la cause d'arrêt, en constatant dans la zone cancérisée l'existence de lésions inflammatoires chroniques diffuses préexistantes à la genèse du carcinome. C'était, par exemple, tantôt une appendicite chronique oblitérante (fig. 6), tantôt une colite chronique fibreuse, tantôt un ulcère calleux de l'estomac qui avaient constitué ce « terrain pré-

cancéreux ». Pour une foule d'autres cas, force nous a été de confesser notre ignorance des conditions de la bénignité du carcinome, quitte à mettre certaines fois en cause une opération heureuse, pratiquée d'une façon hâtive, au début

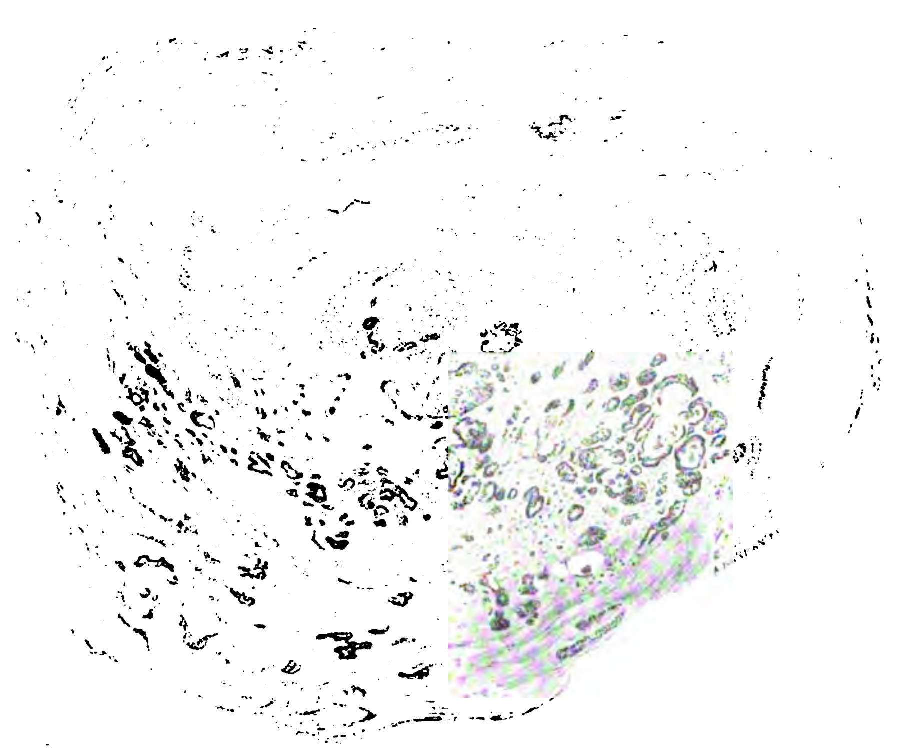


Fig. 6. — Cancer primitif de l'appendice. — L'épithélioma cylindrique s'est développé aux dépens d'une portion de la muqueuse enclavée dans une cicatrice oblitérante consécutive à une ancienne appendicite ulcéreuse.
Grossissement 16/1.

même de la métamorphose cancéreuse des épithéliums glandulaires, avant que les poussées lymphangiopathiques, messagères de l'infestation tumorale, n'eussent encore atteint sinon déjà dépassé les barrières ganglionnaires semées sur leur parcours.

Adénomes et cancers. — Les caractères généraux du cancer épithélial permettent de le différencier sans peine de toute

production inflammatoire simple, subaiguë ou chronique, d'allure hyperplasique, développée sous l'influence d'une infection, d'un traumatisme ou d'une irritation toxique

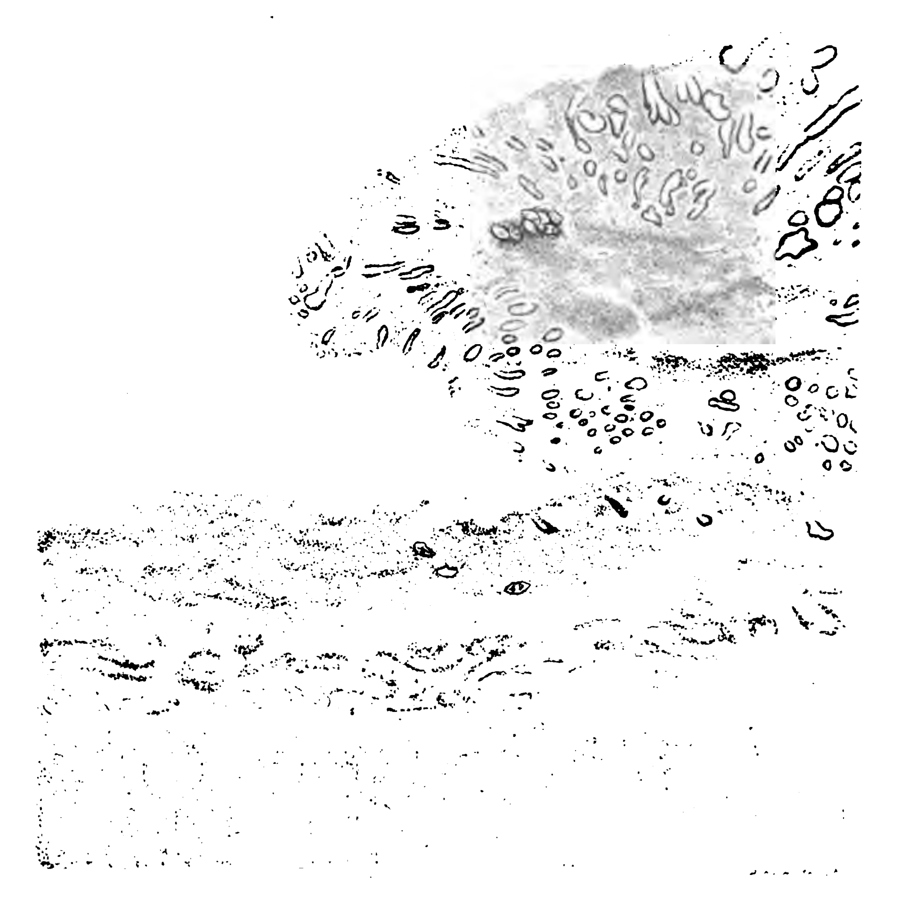


Fig. 7. — Bourgeonnements adénomateux des glandes de Lieberkühn sur le bord d'une ulcération du rectum dans la Bilharziose intestinale. — Non loin des glandes proliférées on voit un îlot d'œufs de Bilharzia (*Schistosoma Hæmatobium*) incrustées dans la profondeur de la muqueuse hypertrophiée.

Grossissement 18/1.

déterminée. Les papillomes qui, à la surface de la peau ou des muqueuses coiffées d'épithéliums malpighiens, coexistent plus d'une fois avec un cancer au début, les adénomes qui,

sur les muqueuses recouvertes d'épithéliums glandulaires deviennent, d'une façon assez fréquente, le point de départ de certains cancers glandulaires (adénomes cancérisés, adéno-carcinomes) ne sauraient être englobés dans les épithéliomas proprement dits.

Dans l'adénome vrai, quel qu'en soit le siège, alors même

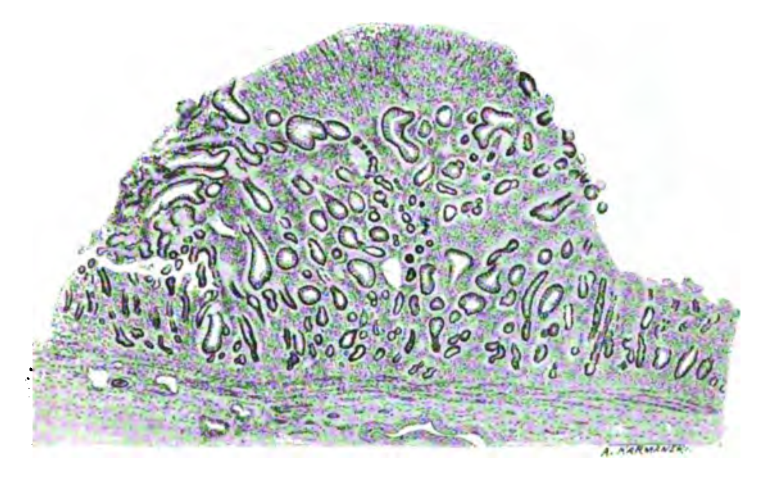


Fig. 8. — Coupe d'un adénome bilharzien du rectum. — Les hyperplasies glandulaires de la muqueuse rectale s'accompagnent d'une exubérante végétation du tissu conjonctivo-vasculaire.

Grossissement 15/1.

qu'il s'agit de glandes complexes comme le foie, la surrénale ou la pituitaire, la caractéristique différentielle des lésions est constante. Quelque vigueur que les hyperplasies épithéliales aient mise à actionner le bourgeonnement adénomateux de leurs canaux ou de leurs trabécules glandulaires, la barrière connective qui les maintient n'est pas violée, Les multiplications néoformatives du squelette conjonctivo-vasculaire, satellites inévitables de toute hyperplasie glandulaire, pourront accroître, dans des proportions parfois inouïes, le volume et les dimensions des parties; elles suivront le processus général épithélial, le pourront même dépasser quelquefois. Mais, même dans les formes d'adénomes les plus grossièrement parasitaires, comme dans la Bilharzioze intestinale, pour ne citer que l'exemple le plus

typique (fig. 7, 8, 9 et 10) l'équilibre organique et les rapports réciproques imposés par les lois organogéniques aux épithéliums et au tissu conjonctif resteront indéfiniment respectés, tant qu'un épithélioma ne viendra pas s'y surajouter.

Au surplus, et bien qu'à première vue l'hypernutrition et



Fig. 9. — Hyperplasies épithéliales glandulaires dans l'adénome bilharzien du rectum. — Les bourgeonnements des culs-de-sac des glandes en tube ont donné naissance à d'innombrables épithéliums cylindriques à plateau. Nombreux noyaux épithéliaux en karyokinèse souvent désordonnée.

Grossissement 500/1.

l'hyperplasie générale des tissus fondamentaux (épithélium et squelette conjonctivo-vasculaire) soient, dans l'adénome, comparables aux processus hypernutritifs inséparables du cancer, la distinction histopathologique entre l'épithélioma et l'adénome demeure, en réalité, toujours formelle; elle est irréductible.

Au sein de l'adénome vrai, tout demeure ordonné et, proportions gardées, représente, amplifiés, les caractères morphologiques généraux de l'organe atteint (fig. 8). Si quelque désordre existe dans l'harmonie architectonique de la production tumorale, la base même des superstructures élaborées n'a cédé en aucun point : *le revêtement épithélial tapisse*



Fig. 10. — Déhiscence et évacuation des œufs de Bilharzia dans les glandes adénomateuses. — Les œufs, cause de l'hyperplasie adénomateuse des glandes, ont évacué dans celles-ci les embryons du parasite.

Grossissement 300/1.

partout l'assise connective, il ne la rompt nulle part. L'adénome constitue, en somme, le type extrême de l'hyperplasie glandulaire simple, et rentre dans le cadre des pures lésions inflammatoires. La surrénale en fournit très souvent la preuve (fig. 11).

Pour le cancer, au contraire, quelque minime qu'en soit le volume, quelque récente qu'en paraisse l'évolution, l'inverse est la règle. La désordination cellulaire s'y montre, dès le début, patente, et les « effractions épithéliales » ont déjà commencé leur œuvre, soit que la morphologie géné-

rale et le volume des cellules cancérisées se soient maintenues encore à peu près correctes, soit, ce qui est fort ordinaire, que les dimensions s'en soient exagérées (hypermorphisme), avec ou sans modifications de leur forme (méta-

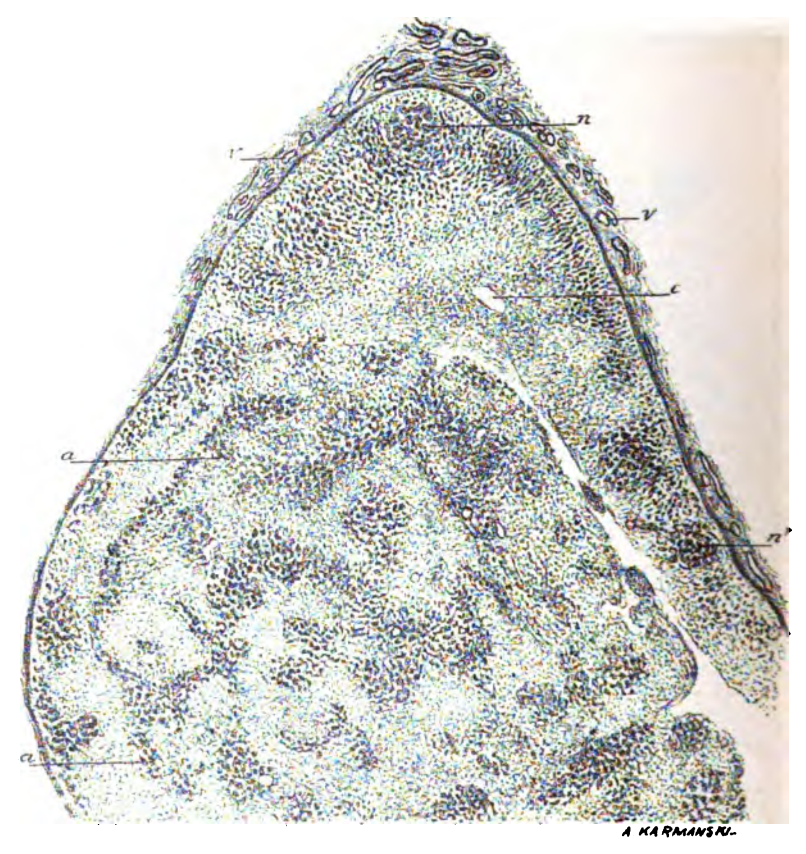


Fig. 11. — Surrénalite chronique avec adénome. — Le sommet de la coupe montre en n, n' plusieurs foyers de surrénalite nodulaire ; la base est occupée par un adénome né de la couche corticale, à gauche.

Grossissement 11/1.

morphisme). L''épithélium fondamental peut, par exemple, de cubique être devenu cylindrique, ou inversement. En résumé, que le type général de l'épithélium générateur du cancer soit ou conservé, ou dévié (métatypie), il possède toujours un caractère dominant opposable à l'adénome : ce n'est

pas tant la prolifération exubérante des cellules cancéreuses, c'est bien plutôt leur *vitalité désordonnée* surtout caractérisée par des déviations hyperkaryokinétiques et par des « métaplasies nucléaires ».

L'hypernutrition générale des tissus au sein desquels se développe la colonie cancéreuse, les hypertrophies élémen-

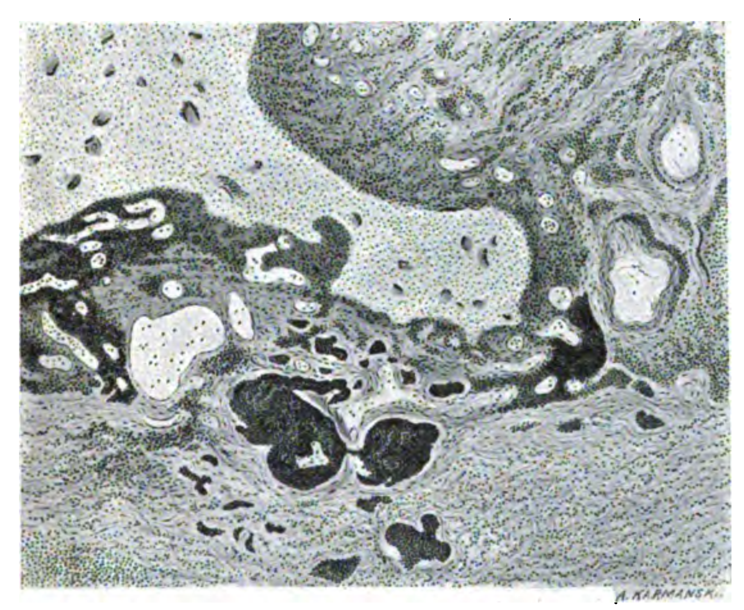


Fig. 12. — Cancer primitif d'une bronchiole. — Les parois de la bronchiole sont, en haut, enclavées au milieu d'un tissu de sclérose. Les colonies cancéreuses logées dans les parois de la bronche en bas, fusent à l'intérieur des vaisseaux lymphatiques distendus et s'enfoncent, au bas de la figure, dans le parenchyme pulmonaire non sclérosé.

Grossissement 60/1.

taires, les hyperplasies cellulaires et interstitielles qui en découlent et représentent un des caractères les plus patents de la formation tumorale, n'ont pas la valeur histogénétique que nombre d'auteurs prétendent, aujourd'hui encore, leur attribuer. Il est plus conforme aux données de la pathologie générale de considérer les « élaborations para-cancéreuses » comme des manifestations réactionnelles, comme

une preuve de la défense de l'organisme contre un ennemi envahissant, non comme une partie intégrante du « processus cancérigène ».

Plus d'une fois, on verra les hyperplasies juxta-cancéreuses en question se réduire à quelques travées fibroïdes, très pauvres, à une sclérose péri-néoplasique discrète, suffisante tout au plus pour engainer le « foyer épithéliomateux ». Encore l'encapsulement du noyau cancéreux sera-t-il plus d'une fois imparfait, incomplet (cancer primitif de l'appendice, épithélioma primitif des bronches). Dans cet ordre de faits, on observera sur certains épithéliomas des bronches ou du poumon, par exemple, au début, les alvéoles encore intacts quant à leur paroi élastique et vasculaire, mais déjà remplis de cellules cancéreuses soit métatypiques, soit typiques et, dans ce dernier cas, rappelant d'une façon souvent fort exacte l'appareil glandulaire qui leur servit de matrice. L'envahissement des tissus par les colonies cancéreuses semble s'être produit trop vite pour leur permettre même une ébauche de résistance (fig. 12 et 13).

La localisation primitive du cancer, la disposition contexturale de l'organe qui lui a donné naissance (quand, par exemple, il s'agissait d'un conduit contractile, comme l'utérus, la vessie, l'œsophage, l'estomac ou l'intestin), peuvent faire intervenir dans les hyperplasies para-cancéreuses l'action seconde de causes mécaniques. L'obstacle opposé par la colonie épithéliomateuse au libre fonctionnement du canal oblige ce dernier à de vigoureuses et réitérées contractions musculaires et a pour conséquence une hypertrophie générale, réactionnelle, de l'ensemble des tissus situés en amont. Ces *hypertrophies para-cancéreuses*, auxquelles les muqueuses et leurs glandes prennent une part souvent des plus actives, n'ont rien de spécial au cancer ; elles ne font que se surajouter à lui sans modifier son évolution, à moins de complications infectieuses secondaires.

En dernière analyse, l'ensemble des monstruosités formatives caractéristiques du cancer (qui se doublent, à n'en pas douter, de perturbations fonctionnelles dues aux toxines secrétées par lui) a pour corollaire un affaiblissement plus

ou moins rapide de la vitalité du « tissu cancéreux » lui-même. Bientôt envahi par diverses dégénérescences protoplasmiques et nucléaires, le carcinome tend à se désagréger. Il a vécu une vie suractive et ses parties centrales succom-

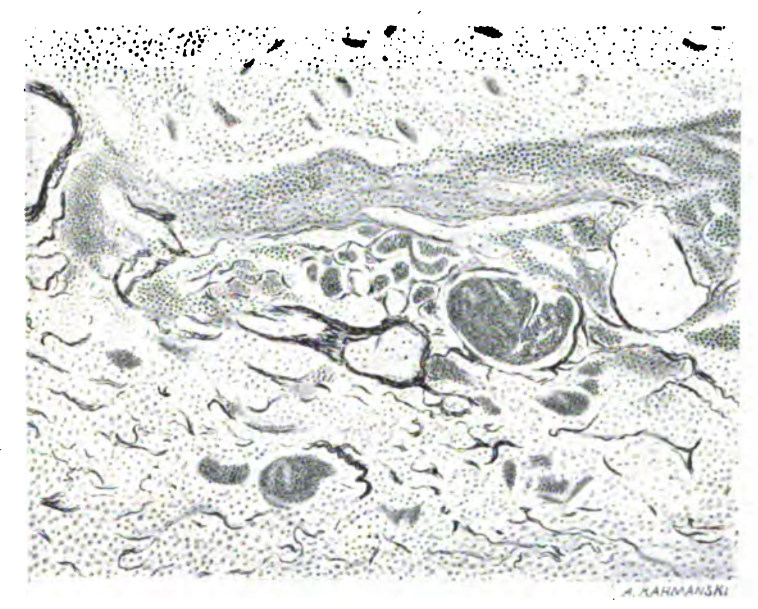


Fig. 13. — Cancer d'une bronche, encore au début. — Le squelette élastique, coloré à l'orcéine, met en valeur la topographie des lésions cancéreuses. La partie moyenne de la figure montre les colonies de cellules cancéreuses petites, tassées, logées à l'intérieur des lymphatiques interstitiels de la paroi bronchique. A droite, un gros lymphatique distendu a ses parois élastiques épaissies, bien apparentes. En bas, à gauche, quelques alvéoles pulmonaires peu irrités contiennent déjà des îlots de cellules cancéreuses mêlés aux éléments inflammatoires.

Grossissement 70/1.

bent à une sorte d'auto-intoxication. Inversement, la résistance de l'adénome aux causes désorganisatrices toxigènes est fort remarquable; elle peut, par comparaison, être opposée aux désintégrations nécrobiotiques, si souvent précoces, des tumeurs cancéreuses malignes.

II. — LES ORIGINES DES CANCERS ÉPITHÉLIAUX

Les multiples problèmes soulevés par la question du cancer sont trop complexes et trop graves pour permettre de négliger le moindre document. A une seule condition, cependant : les données qui en découlent doivent s'appuyer sur une observation précise, aussi complète que possible, et avoir été colligées sans idée préconçue et, par conséquent, sujette à caution. A ce point de vue, la pathologie humaine offre à toute enquête pathogénique le champ le plus riche qui se puisse imaginer et la « moisson » des cancers y sera toujours fructueuse à qui voudra se donner la peine d'y travailler avec soin.

Un des sujets les plus exposés, de nos jours encore, à la controverse est celui qui s'efforce de rechercher les *origines* des cancers épithéliaux. Non, certes, que l'on puisse mettre en doute le *point de départ uniquement épithélial* de la tumeur cancéreuse: il s'agit là d'une loi de pathologie générale placée hors de contestation par l'unanimité des histopathologistes contemporains. Mais le *terrain* sur lequel le cancer va pousser, ou, pour mieux dire, la matrice qui vient d'engendrer le premier îlot cancéreux, qu'offre-t-elle de particulier ? Est-ce, simplement, au hasard, en un endroit banal, intact jusqu'alors et en état de fonctionnement physiologique parfait, qu'une quelconque des cellules épithéliales de l'organe va acquérir soudain, sans motif apparent, la puissance cancérigène? Tout au contraire, ne trouve-t-on pas, quand on a la bonne fortune d'assister au début d'un cancer, une marque révélatrice, certains signes précurseurs de la lésion ? Aucune manifestation matérielle prodromique appréciable ne permet-elle de déceler sur place, sinon le molimen pathogénique, au moins quelque « cause occasionnelle » de la transformation monstrueuse des épithéliums ?

Sans passer en revue les multiples théories pathogéniques du cancer, il me suffira de rappeler trois opinions dont le rôle fut intéressant dans l'histoire des idées doctrinales qui

se disputent la genèse du cancer. Chacune d'elles détient, en effet, je le crois, une part de la vérité et, loin de rivaliser avec les autres, devrait leur apporter l'appoint de ses faits positifs, afin d'étayer en commun, sur une base solide, une doctrine inattaquable de la NATURE du cancer épithélial.

I. *Cancer et malformations tératologiques.* — Au cours du développement du corps humain et sous l'influence de multiples causes morbigènes, dont une foule nous échappent encore, les grandes lois architectoniques qui président à la différenciation, à la forme et même à la mise en place de nos organes ne manquent pas de se laisser prendre maintes fois en défaut. Entre les malformations tératologiques excessives, mutilantes, et les vices de conformation à peine appréciables, même au microscope, un grand nombre de degrés intermédiaires existent à coup sûr, que les hasards des autopsies permettent souvent de signaler (pancréas surnuméraires ectopiés, glandes de Brunner aberrantes, diverticules congénitaux du tube digestif, polymastie, ectopies surrénales, malformations bronchiques, etc.) Plus d'une fois aussi, ce sera un fait pathologique qui viendra mettre en relief une inclusion fœtale latente, méconnue jusque-là. Le jour où, par exemple, un kyste épithélial annexé à la racine d'une dent cariée montre la preuve de l'existence de débris d'épithéliums paradentaires enfouis dans la profondeur du maxillaire, du même coup la pathogénie des cancers primitifs des maxillaires s'éclaire d'un jour lumineux. Les travaux les plus récents sur les tumeurs nées aux dépens de débris d'arcs branchiaux semés le long des segments cervico-facial et médiastino-thoracique du corps ont remis en valeur le rôle possible exercé, dans l'intimité de l'organisme, par des îlots d'éléments épithéliaux inutilisés pendant la formation du fœtus. Certains cancers primitifs, apparaissant à une époque plus ou moins avancée de la vie extra-utérine, semblant dériver d'inclusions fœtales latentes, devenues pathologiques.

Pour ma part, j'ai pu observer plusieurs fois le développement d'un épithélioma cylindrique d'un ovaire, l'autre

ovaire portant un tératome (kyste dermoïde). Cette coïncidence a été souvent signalée. La première de mes observations de cancer primitif de l'appendice vermiforme du cœcum a trait précisément à une malformation congénitale

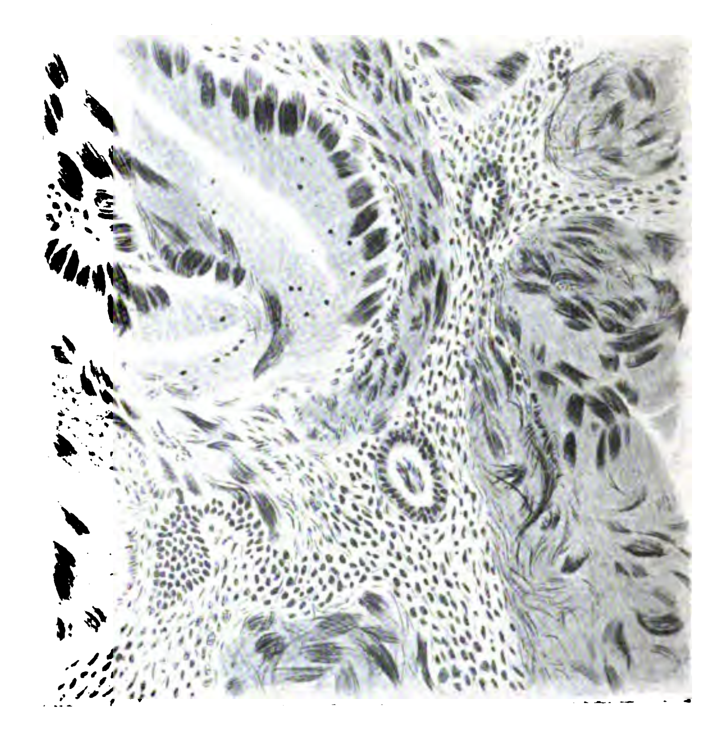


Fig. 14. — Malformation congénitale de l'extrémité libre de l'appendice (adénome congénital), début de la métamorphose carcinomateuse des épithéliums glandulaires. — Les glandes adénomateuses occupent toute l'épaisseur de l'organe malformé; leurs épithéliums cylindriques, énormes, sont reconnaissables à leurs noyaux formés d'un faisceau de filaments chromatiniens parallèles. Quelques bourgeonnements de petites cellules cancéreuses apparaissent dans les espaces inter-glandulaires.

Grossissement 250/1.

de l'extrémité de l'organe ; il s'agit d'un adénome compliqué d'un carcinome diffus à petites cellules (fig. 14).

Il est difficile de considérer comme une simple coïncidence, purement fortuite, l'extrême fréquence de la cancérisation des malformations tumorales tératologiques, en particulier des inclusions fœtales de l'ovaire, du testicule et

des tumeurs congénitales de la région ano-coccygienne. Cette notion pathogénique nous servira bientôt. Nous pouvons affirmer que toute malformation congénitale, surtout quand elle se complique de quelque évolution tumorale (tératome), si minime paraisse-t-elle, offre une propension manifeste à la transformation cancéreuse. Cette règle, bien connue des chirurgiens, justifie l'ablation hâtive et large de toutes les tumeurs congénitales accessibles au bistouri.

II. *Cancer et lésions inflammatoires.* — Les rapports du cancer avec les lésions inflammatoires représentent ce qu'on pourrait appeler la place d'armes de la doctrine *parasitaire* du cancer. Pour les partisans de cette idée, tout cancer (ainsi d'ailleurs que toutes les tumeurs malignes d'origine conjonctive) est forcément de nature phlogogénique et il semble naturel qu'un foyer inflammatoire ancien, comme un ulcère chronique ou une cicatrice vicieuse, devienne le point de départ de l'infection spécifique cancéreuse. A cette notion théorique poussée à l'extrême, la doctrine adverse, qui dénie au cancer épithélial une origine microbienne, a trop souvent, de son côté, opposé des dénégations soit exagérées, soit fautives. D'innombrables observations publiées par des auteurs expérimentés et dignes de foi ont démontré, d'une façon indiscutable, que maintes formations cancéreuses se développent au niveau, pour ne pas dire aux dépens de lésions inflammatoires chroniques. De là à conclure à la *nature inflammatoire* de ces cancers, il y a loin cependant.

De nombreuses objections ont été faites à cette manière de voir. Je n'en signalerai que deux. Tout d'abord, on a opposé que le cancer, où qu'il apparaisse et quelle qu'en soit la variété histologique, détermine toujours autour de lui des réactions inflammatoires chroniques et même aiguës, parmi lesquelles grande sera souvent la difficulté de différencier la lésion « cause » des altérations « secondaires ». A quoi l'on peut répondre que le choix des observations demande une rigueur inflexible et que le microscope ne trompe guère quand il s'agit de caractériser, ici une cica-

trice vicieuse en train de se cancériser, là un cancer squirrheux en train de mutiler une muqueuse ou un organe.

En général aussi, le vieil ulcère chronique qui donne naissance à un épithélioma garde assez longtemps ses caractères propres qui ne rappellent guère ceux d'un cancer atrophique en voie d'ulcération. Au surplus, lorsque le cas est devenu douteux, mieux vaut, comme je l'ai fait maintes fois pour des ulcères calleux, suspects, de l'estomac, laisser au cancer le bénéfice des désordres inflammatoires constatés.

Une seconde objection, qui a une réelle valeur, a été opposée à l' « origine inflammatoire » du cancer, autrement dit au rôle joué comme « point d'appel » de l'épithélioma par des lésions chroniques inflammatoires, déjà anciennes. Dans un organisme, dit-on, qui a subi de toutes parts les à-coups de la vie, bien nombreuses se rencontrent les « séquelles inflammatoires » laissées au passage par les maladies infectieuses, les traumatismes et les différentes intoxications. On remarque aussi que ces « reliquats », ces cicatrices, qui ne font jamais défaut au bout d'un certain nombre d'années, sont d'une fréquence disproportionnée si on les compare à la rareté, fort grande en somme, des manifestations cancéreuses. Il est logique, assurément, de ne considérer que comme une cause « seconde », occasionnelle, l'ulcération ou la cicatrice sur laquelle se développe la monstruosité cancéreuse. Il serait, par réciproque, inadmissible de n'en tenir aucun compte. Tous les cliniciens ont observé des faits comparables à celui que j'ai pu suivre, jusqu'au bout, d'un épithélioma pavimenteux de l'anus formé, chez une femme âgée, exactement aux dépens d'une cicatrice consécutive à une très ancienne fistule tuberculeuse de la marge. Tous les anatomo-pathologistes possèdent des observations aussi démonstratives que mon cas d'épithélioma cylindrique de l'appendice développé au niveau d'une cicatrice d'appendicite oblitérante, et ayant bourgeonné à l'intérieur d'une dilatation kystique du moignon appendiculaire, jusqu'à en rompre l'extrémité libre pour, de là, aller semer ses masses colloïdes en pleine cavité péritonéale (fig. 15 et 16).

De même, j'ai pu apporter, à l'appui de la doctrine de

l'ulcéro-cancer gastro-duodénal, un cas remarquable d'ulcère simple de la région sus-vatérienne du duodénum envahi secondairement par un cancer squirrheux né sur le bord même de l'ulcération intestinale.

Ces faits démonstratifs, choisis avec soin parmi une foule d'autres observations moins complètes, m'ont paru contri-

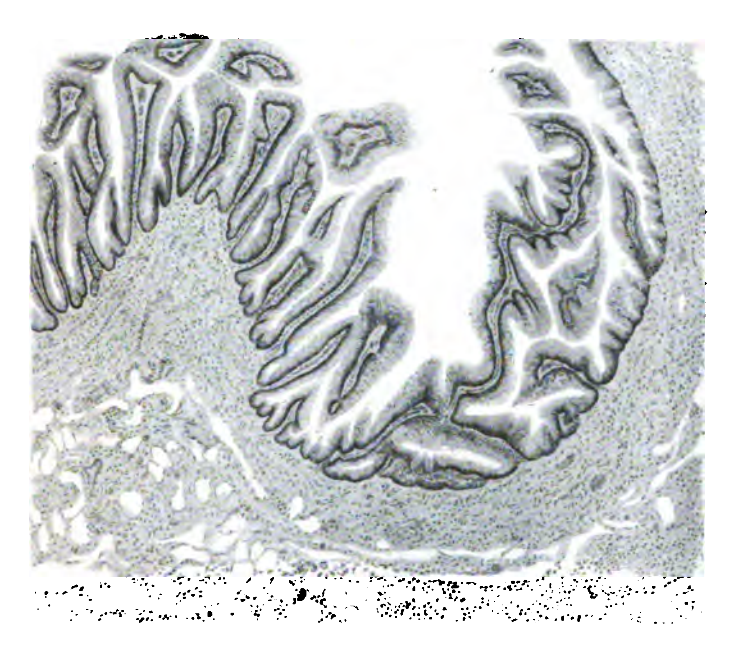


Fig. 15. — Epithélioma cylindrique primitif de l'appendice. — Bourgeonnements papillomateux du cancer à la surface interne d'un kyste de l'extrémité libre de l'appendice oblitérée en amont par une cicatrice d'appendicite ulcéreuse.

Grossissement 45/1.

buer à établir, sur des bases solides, une première donnée pathogénique concernant le cancer et qui pourrait être formulée de la façon que voici : *Toute lésion matérielle, chronique, susceptible de disjoindre, par un procédé anatomo-pathologique quelconque, l'assise connective qui soutient et nourrit une couche épithéliale favorise, par là même, les effractions cancéreuses de ces épithéliomas.*

Cette notion, qu'il m'est permis de considérer comme fon-

damentale, s'appuie sur des documents indiscutables; elle satisfait l'esprit, s'adapte à un grand nombre de faits publiés et permet de pousser plus loin une enquête qui pourra être aussi fouilllée que possible, en demeurant méthodique.

La série d'observations qui va suivre m'a paru capable



Fig. 16. — Perforation de l'extrémité libre de l'appendice par le cancer. — Le néoplasme s'avance, de droite à gauche, à la surface du péritoine qu'il recouvre d'une muqueuse néo-formée et bourgeonnante; les masses adipeuses sont en dégénérescence colloïde à la surface externe de l'appendice. Grossissement 18/1.

de renforcer encore cette première donnée, acquise sans conteste aux débats.

III. *Cancer et syphilis.* — Il n'y a guère plus de quarante ans que l'attention des anatomo-pathologistes fut attirée sur

les rapports que le cancer affecte avec la syphilis. On peut même dire que cette question date surtout du jour où la *leucoplasie buccale* fut rattachée par les cliniciens aux lésions para-syphilitiques; et cette notion, capitale, n'est pas encore entrée sans conteste dans le domaine de la pathologie générale.

L'observation journalière des chirurgiens démontre de plus en plus la redoutable prédilection du cancer pour les muqueuses atteintes de leucoplasie. Qu'il s'agisse de la bouche, de la vulve, du vagin, du col utérin, ou encore de la vessie, de l'uretère, du bassinet, on peut dire que la leucoplasie y fait trop souvent le lit du cancer.

Or, si j'en juge d'après l'étude microscopique des nombreux cas de leucoplasie vulvaire, linguale et génienne qu'il m'a été donné d'examiner, la leucoplasie réalise de la façon la plus remarquable les conditions pathogéniques signalées plus haut au sujet de la dislocation du stratum germinativum et des assises connectives d'une muqueuse (fig. 17). Partout où les strates épithéliales pavimenteuses de la muqueuse entrent en état de « cutisation », donnant ainsi formation, à leur surface, à des couches plus ou moins épaisses de cellules dont le protoplasma se charge, en proportions variables, de grains d'éléidine et constitue un *stratum granulosum* anormal, l'état du derme correspondant est constamment et d'une façon fort sensible altéré : non seulement les saillies du corps papillaire s'y montrent déformées, affaissées, parfois même méconnaissables, mais encore le derme entier et l'hypoderme sont irrités et plus ou moins sclérosés; cette sclérose atrophique, fondamentale en l'espèce, se caractérise (du moins dans tous les faits soumis à mon étude) par une disparition absolue, ou presque complète, du squelette élastique fondamental. Cette atrophie élastique est surtout apparente dans l'épaisseur des corps papillaires enclavés au milieu des placards de « sclérose leucoplasique ». Or, on sait que partout où le tréponème pâle passe en labourant profondément les tissus, quels qu'ils soient, il laisse des traces ineffaçables de ses effractions. Les désordres qu'il occasionne portent ainsi le sceau de leur générateur. Qu'ils soient

aigus, c'est-à-dire nodulaires et formateurs de follicules miliaires gommeux, ou qu'ils soient déjà éteints et n'aient plus que des îlots de sclérose atrophique pour témoins de leurs méfaits anciens, la règle est immuable : le squelette élastique de la région est fragmenté, disloqué, en un mot annihilé. La syphilis a cet avantage sur la tuberculose, cet autre ennemi du tissu élastique, que son parasite et ses toxines n'ont pas besoin de recourir à la caséification destructive pour effectuer leurs déformations cicatricielles « anélastiques » : une simple inflammation nodulaire subaiguë, peu ou pas conglomérée, suffit au tréponème : il sait détruire, en quelques semaines, les stratifications élastiques les plus résistantes, comme celles des parois artériel-

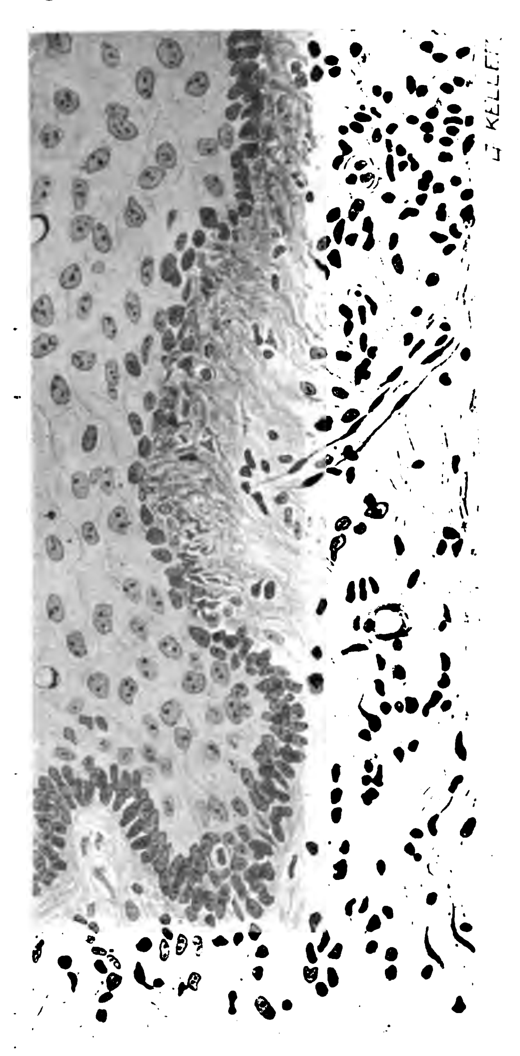


Fig. 17. — Glossite syphilitique secondaire. — Ilot de nécrose fibrinoïde du stratum germinativum ; désintégration corticale de la portion correspondante du derme. (La surface de la muqueuse commençait à être en voie de leucoplasie.)

Grossissement 330/1.

les. L'ectasie anévrysmatique de l'aorte en est la preuve journalière. La leucoplasie linguale, dont l'histologie pathologique démontre, à mon sens, l'origine nettement syphilitique, s'accompagne souvent, d'ailleurs, de cicatrices vicieuses de la langue. Celles-ci représentent comme le reliquat des glossites muqueuses secondaires aussi bien que des syphilomes conglomérés sous-muqueux et inter-musculaires, dont la clinique s'efforce de différencier les degrés et les variétés.

Quand on considère combien les déformations tourmentées, souvent érosives de la muqueuse linguale avec ses anfractuosités, exposent les épithéliums de revêtement mal façonnés, encore plus mal nourris, à tous les aléas de la vie active imposée à la langue, dans un milieu aussi mal entretenu au point de vue hygiénique que l'est la cavité buccale, on ne s'étonne point de voir l'épithélioma venir se surajouter fréquemment aux lésions résiduaires de la glossite syphilitique. On accepte sans difficulté aucune le rôle pathogénique complémentaire joué par le tabac et par l'alcool et l'on comprend mieux ainsi la moindre fréquence des cancers de la langue chez la femme que chez l'homme.

Les « cancers leucoplasiques de la bouche », ces épithéliomas greffés sur une cicatrice syphilitique accessible à la vue et au palper, établissent déjà un important chapitre à l'actif de la syphilis dans le déterminisme des monstruosités formatives épithéliales.

Il y a plus encore. *Les différentes variétés du cancer épithélial manifestent une prédilection marquée pour la totalité d'un organisme taré par une syphilis plus ou moins ancienne.* Les observations recueillies dans ce sens et complétées par une autopsie méthodique aussi détaillée que possible ne laissent aucun doute à cet égard. C'est à ce genre de démonstration que j'ai résolu de m'en tenir, laissant volontairement de côté les faits seulement cliniques, incomplets et suspects par cela même.

Le bilan de mes observations est assez suggestif pour, je ne dis pas entraîner la conviction, mais au moins solliciter les méditations des observateurs à l'abri d'opinions préconçues. Le tableau suivant en résume les lignes générales.

TABLEAU

CANCERS DÉVELOPPÉS CHEZ DES SYPHILITIQUES
(avec autopsies complètes).

OBSERVATIONS.	SEXE.	AGE.	SIÈGE et VARIÉTÉ du cancer.	LÉSIONS IMPUTABLES à la syphilis.	REMARQUES.
415 (B)	H.	60	Cancer de l'estomac généralisé au canal thoracique.	Varices lymphatiques du grêle. Perforation du voile du palais. Sténose du larynx.	L'endolymphite oblitérante des chylifères relève le plus souvent de la syphilis et coïncide toujours avec une néphrite chronique atrophique.
330 (B)	H.	58	Cancer primitif des glandes de Brunner (duodénum).	Néphrite chronique amyloïde.	
526 (B)	H.	61	Cancer (début) du testicule, carcinome à petites cellules.	Néphrite chronique. Anévrisme du cœur. Varices lymphatiques du grêle. Atrophie partielle du cerveau avec symphyse.	Embolie cancéreuse au niveau de l'épicarde.
453 (B)	F.	74	Cancer d'une bronchiole (enclavée dans îlot de sclérose pulmonaire).	Gommes syphilitiques du foie. Nodules gommeux du poumon.	
450 (B)	H.	58	Carcinome de l'estomac.	Énorme infarctus du cœur. Double coronarite oblitérante. Bronchectasies.	Aortite chronique.
944 (B)	F.	65	Epithélioma cylindrique de l'appendice vermiforme du cæcum.	Anévrysme du cœur par coronarite oblitérante. Néphrite chronique. Adénome de la surrénale.	Une nécrose adipeuse aigüe du pancréas semble avoir causé la mort rapide.
12 (S. A.)	F.	66	Cancer du côlon transverse.		Syphilis maritale contractée à l'âge de 18 ans.

Qu'en conclure? sinon que la syphilis, par ses agents éminemment perturbateurs inoculés dans le chancre induré, n'apporte pas seulement dans l'intimité de l'organisme ses inflammations nodulaires spécifiques et ses dystrophies toxi-infectieuses secondaires si connues, mais cause en outre une foule de désordres matériels minimes « séquelles » mal étudiées encore, soit parce que les procédés d'enquête ont été insuffisants, soit à cause d'enquêtes histologiques trop peu patientes.

De ce dernier desideratum il me sera permis de donner une preuve toute personnelle. Le jour, où à l'autopsie d'un vieux syphilitique succombant à une néphrite chronique ancienne, je trouvai, à la surface de la muqueuse de l'intestin grêle, un certain nombre de taches blanc jaunâtres, « beurre frais », qui me révélèrent, au microscope, l'existance de « varices lymphatiques de la muqueuse intestinale », je me rappelai avoir vu, jadis, en de fréquentes occasions, ces lésions que j'avais laissées passer sans les interroger. Il se trouve cependant que ces îlots « d'endolymphite oblitérante » ont une importance de premier ordre au point de vue de la pathologie générale de la syphilis viscérale, car la lésion en question relève du tréponème, je crois du moins l'avoir démontré.

On a le droit d'accepter la conclusion suivante : *La coïncidence du cancer et de la syphilis invétérée n'est nullement fortuite.* Sur un terrain spécifique ancien, les « points faibles » dans les muqueuses et dans les glandes épithéliales abondent : le tréponème a du y occasionner, comme on le voit faire sur les tissus appréciables à la vue, maints effondrements, maintes dislocations d'assises connectives et préparer, de la sorte, la voie aux évolutions monstrueuses des épithéliums de revêtement et des cellules glandulaires.

Ainsi comprises, les « séquelles » de la syphilis viscérale prennent un rang de choix dans la série des conditions pathogéniques générales favorables à la métamorphose cancéreuse des épithéliums.

Enfin, on pourrait, sans forcer la valeur des données précédentes, accorder à l'*hérédo-syphilis* ce qui revient de droit

à la *syphilis acquise* et réclamer, pour le produit taré d'un générateur avarié, les mêmes défectuosités organiques, les mêmes « points faibles, » en vertu de tout ce qu'on sait pouvoir attribuer chez l'enfant hérédo-syphilitique aux méfaits du tréponème et de ses toxines. L'hérédo-syphilis est, trop fréquemment, la cause patente, reconnue, de *malformations congénitales*, pour qu'il ne soit pas logique de lui fixer un rôle pathogénique de premier ordre dans l'innombrable série des formations tumorales constatées chez les descendants des syphilitiques. Par ce côté encore, nous touchons à l'angoissant problème de l'*hérédité cancéreuse*, dont les inconnues paraîtront peut-être moins difficiles à aborder dans les pages suivantes, après avoir recherché la *nature* intime du cancer.

III. — NATURE DU CANCER

De tous les problèmes que la Pathologie générale s'efforce encore aujourd'hui de résoudre, il n'en est peut-être pas de plus ardu ni qui ait été plus travaillé que celui de la « *nature du cancer épithélial* ».

Les enquêtes qui se poursuivent en tous pays mettent aux prises deux écoles rivales, deux « doctrines » qui se veulent considérer comme inconciliables : celle du « *parasitisme microbien* » et celle de la « *monstruosité hyperplasiante* » des épithéliums cancéreux qu'on pourrait dénommer, par opposition à la première, la doctrine de « l'auto-parasitisme épithélial ».

Les partisans de la *nature microbienne* du cancer espèrent arriver à découvrir, incorporés à l'épithélium tumoral, des êtres vivants, parasites actuellement indéterminés, qui, agissant par un procédé de symbiose plus ou moins durable de concert avec la cellule cancérisée, lui inoculeraient toutes les qualités morbigènes suffisantes et nécessaires à la production du « mal cancéreux ».

Les défenseurs du *parasitisme épithélial* se contentent de reconnaître à la cellule cancéreuse une vitalité exubérante et désordonnée avec, en plus, des aptitudes anormales,

anarchistes, au sens précis du terme. et *spécifiques*. Un « microbe pathogène du cancer » ne leur paraît ni nécessaire, ni suffisant pour expliquer l'anatomie pathologique et l'évolution générale des épithéliomas et des carcinomes. Au reste, un parasite fût-il démontré jouir de la vie endo-cellulaire la plus évidente dans l'épithélium cancéreux, il ne saurait être, somme toute, qu'un « agent accessoire » : sa présence ne résoudrait en aucune façon l'ensemble des desiderata dont l'expérience anatomo-pathologique ne peut pas ne pas demander compte à la doctrine qui prétendra avoir découvert la *nature* intime du cancer.

Parmi ces desiderata, auxquels toute théorie du cancer est tenue de satisfaire sous peine d'être taxée d'insuffisance, sinon d'erreur, j'en ai maintes fois fait valoir quatre, des plus importants. Je les résumerai en peu de mots :

I. Procédés anarchiques des épithéliums cancérisés.

II. Sélection spécifique de la métamorphose cancéreuse.

III. Puissance organogénique des éléments cancéreux.

IV. Hérédite de la faculté cancérigène (les cancers héréditaires).

I. *Procédés anarchiques des épithéliums cancéreux*. — Ce caractère spécifique de la cellule cancéreuse est, nous l'avons vu, à la fois si formel et si précis qu'il pourrait, au besoin, suffire, à lui seul, pour déterminer le cancer. La théorie pathogénique qui pourra, expérimentalement, réaliser ce phénomène, à volonté, approchera fort de la vérité. C'est ce qu'ont bien compris les expérimentateurs qui, comme M. Doyen, ayant isolé un germe pathogène trouvé dans les tumeurs et l'ayant pu cultiver, s'efforcent, en l'inoculant aux animaux, de reproduire l'ensemble des lésions cancéreuses.

En effet, la base même de la théorie parasitaire du cancer doit, de toute nécessité, s'appuyer sur ce grand caractère pathognomonique : l'*effraction de son assise connective par la cellule épithéliale devenant cancéreuse*. Les inoculations de masses cancéreuses, en séries, d'un animal à d'autres de la même espèce et leurs greffes indéfiniment positives ne sauraient suffire à spécifier la nature intime du cancer ; elles

démontrent, tout au plus, sa vitalité extraordinaire et sa multiplication prolongée.

Les défenseurs de l'origine microbienne et par conséquent *inflammatoire* du cancer, en tête desquels il faut placer M. Doyen avec son « micrococcus neoformans », expliquent par l'énergie dévastatrice des éléments pathogènes endocellulaires la dislocation des barrières anatomophysiologiques imposées aux épithéliums. La cellule épithéliale, armée de son microbe cancérigène, se mobiliserait, brisant tous les obstacles et, phagocytant les éléments qui l'entourent bien plus qu'elle n'est phagocytée par eux, poursuivrait dans l'intimité des tissus, sans que rien puisse arrêter sa marche, les désorganisations et les destructions d'ordre toxique et mécanique coutumières au cancer envahissant.

A cette théorie doctrinale qui fait du cancer une simple *inflammation microbienne*, accidentellement spécifique puisque le micrococcus neoformans (microbe à coup sûr pathogène et créateur de réactions inflammatoires) peut, selon les circonstances, produire n'importe laquelle des tumeurs d'origine conjonctive aussi bien que d'origine épithéliale, j'ai opposé les raisons suivantes, encore victorieuses, selon moi, à l'heure où j'écris ces lignes.

Ayant pu, grâce à l'obligeance grande de M. Doyen, examiner avec soin un nombre considérable de ses préparations, choisies parmi celles jugées par lui les plus décisives, j'ai passé en revue les très intéressantes lésions expérimentales obtenues à l'aide du micrococcus sur le rat et la souris. Or, si j'ai été des premiers à reconnaître publiquement que ce germe pathogène détermine, sur ces deux variétés de rongeurs, des lésions inflammatoires aussi nettes, d'ailleurs, que complexes, il m'est impossible d'accepter comme démontrée l'affirmation de l'auteur d'avoir *créé sûrement une tumeur cancéreuse.*

Toutes les altérations imputables au micrococcus que j'ai étudiées ainsi, en dehors de la moindre idée préconçue, correspondent, sans exception aucune, à des procédés inflammatoires *simples*. Une seule concession, que je me suis fait un devoir d'accorder à l'expérimentateur consommé

autant qu'infatigable qu'est M. Doyen, est l'*adénome bronchique expérimental*. Sur un certain nombre de poumons, en effet, altérés profondément par le micrococcus, on observe le développement, à l'intérieur de la cavité d'une bronche, de bourgeonnements d'épithéliums cylindriques exubérants; mais là s'arrête la prolifération cellulaire et rien n'y rappelle les *effractions connectives pariétales indispensables à la formation d'un cancer*.

Au surplus, l'adénome vrai, lésion inflammatoire hyperplasique dont les causes sont fort diverses, diffère profondément de l'épithélioma. Il se contente d'être, pour le cancer, un point d'appel, souvent même, je l'accorde, un terrain singulièrement privilégié. Mais entre les inflammations épithéliales qui remplissent une cavité bronchique et le vrai cancer de la bronche, il y a un abîme profond; les expériences réitérées de M. Doyen ne l'ont pas, que je sache, encore comblé. J'en ai pu conclure qu'actuellement, la *preuve de la nature microbienne du cancer n'était pas donnée*.

La puissance anarchique du cancer est autrement manifeste, sitôt son début, et autrement irrésistible apparaît sa force d'effraction. Peu d'exemples m'ont paru aussi typiques, aussi démonstratifs que ceux, publiés par moi, d'épithélioma cylindrique du côlon au début, dans lesquels il me fut facile d'observer la transformation néoplasique des glandes de Lieberkühn et de suivre l'ensemble des phénomènes consécutifs (fig. 18 et 19).

Tout d'un coup, l'épithélium glandulaire acquiert ses caractères spécifiquement tumoraux. Au contact même de la dernière cellule épithéliale cylindrique du revêtement intestinal encore intacte et bien reconnaissable à son protoplasma peu grenu, mucigène, recouvert d'un plateau finement strié, et encochée, à son pôle opposé, par un noyau ovoïde bien coloré, on différencie sur-le-champ la première cellule cancéreuse.

L'épithélium tumoral y revêt, semble-t-il, d'un premier jet, tous ses caractères anormaux. S'il s'agit bien encore d'un épithélium cylindrique, il apparaît déjà métamorphosé : plus haut, moins régulier, plus vigoureusement charpenté,

le protoplasma se dessine plus grenu, plus colorable, chargé d'une façon moins régulière de mucine, et presque toujours dépourvu de plateau strié. Le noyau, volumineux, est gorgé de filaments chromatiniens avides de colorants basiques; les figures karyocinétiques s'y montrent nombreuses, tracées dans les sens les plus différents, à la volée, pourrait-on dire.



Fig. 18. — Cancer primitif du gros intestin. — Début de l'épithélioma cylindrique par le goulot d'une glande de Lieberkühn. A gauche, une glande en tube normale quant à son calibre; à droite, la glande en voie de métamorphose cancéreuse. Élargissement énorme de la cavité glandulaire, bourgeonnements pariétaux de ces épithéliums cancérisés.

Grossissement 110/1.

Voilà pour les éléments cellulaires. Quant à la glande, elle est plus caractéristique encore, si possible. Le canal qui succède au revêtement épithélial de la muqueuse intestinale est élargi, plus long, déjà onduleux, plus végétant qu'au cours de n'importe lequel des états inflammatoires susceptibles de solliciter d'une manière énergique l'hyperfonctionnement et l'hypernutrition de la muqueuse (fig. 18). La cavité de la glande se montre béante, baignée de liquide; ses parois latérales apparaissent déformées, avec son cul-de-sac terminal indéfiniment allongé. Toute la paroi de la glande est en voie de métamorphose épithéliomateuse : elle se frange, sitôt le goulot franchi, de replis tortueux, bourgeonnants,

qui sont comme autant de colonies de grosses cellules cylindriques tassées, se chevauchant les unes les autres et toutes, sans exception, marquées déjà du sceau tumoral. Ces replis néoplasiques ne se contentent pas de faire saillie dans la

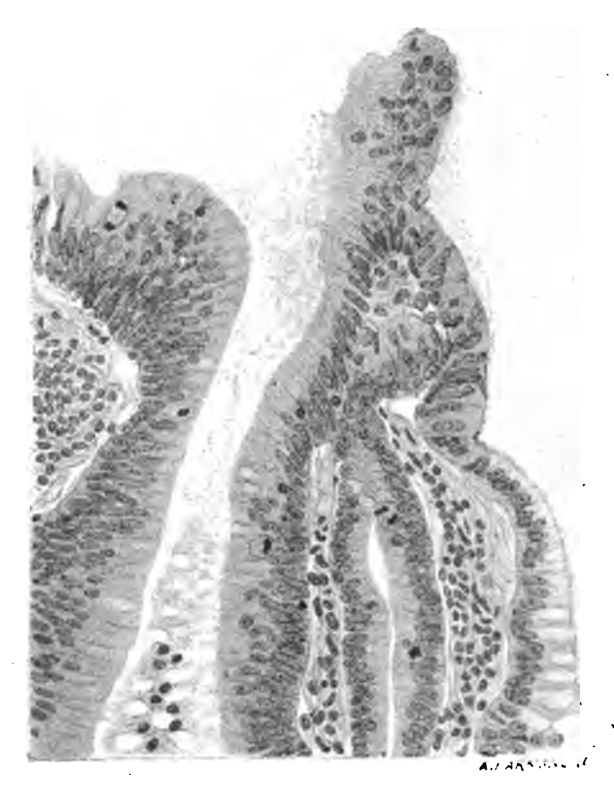


Fig. 19. — Épithélioma cylindrique du gros intestin. — La métamorphose cancéreuse des épithéliums du goulot de la glande montre leurs caractères différentiels, évidents si on compare ces éléments altérés avec la bordure épithéliale de la muqueuse encore normale, à droite de la figure.

Grossissement 300/1.

cavité glandulaire ectasiée : ils repoussent en même temps à l'extérieur de la glande le tissu conjonctivo-vasculaire du chorion de la muqueuse, refoulant par là même l'assise connective de la glande et y encastrant autant de néo-culs-de-sac envahissants, en continuité permanente avec la glande épithéliomateuse, leur génératrice (fig. 19).

Chacun de ces nouveaux tubes glandulaires ainsi bossués semble infester sans la moindre difficulté les mailles du derme voisin, lui-même hyperplasié. La *muscularis mucosæ*, qui ne se laisse jamais pénétrer par une glande de Lieberkühn au cours d'aucune maladie autre que le cancer, s'ouvre ici sans effort devant les bourgeonnements cylindroïdes de la glande épithéliomateuse. Aucune trace d'une inflammation préparante ne s'y peut déceler comme ayant agi *avant* l'effraction. Les méandres des espaces et des canaux lymphatiques se trouvent, de la sorte, livrés, sans la moindre trace appréciable de résistance, sans réaction, aux colonies cancéreuses qui s'y enfoncent à l'envi.

Sitôt l'effraction commencée, le drame morbide se trouve en principe, terminé. Le reste ne sera plus qu'une question de détails, d'évolution rapide ou lente, de réactions subinflammatoires des tissus, de sclérose para-cancéreuse, d'infections secondaires associées, etc.

La première effraction effectuée par le premier boyau épithélial caractérise, d'une manière absolue, l'action spécifique du cancer.

II. — *Sélection spécifique de la métamorphose cancéreuse.* L'unanimité des travaux d'anatomie pathologique ayant trait aux différentes formes du cancer reconnaissent et décrivent la façon véritablement spécifique avec laquelle le « mal cancéreux », ayant fait choix de la variété de cellules épithéliales aux dépens de laquelle il va se développer, s'y fixe et y épuise, pour ainsi parler, sa puissance néoplasique. Lorsque l'organe en voie de métamorphose cancéreuse possède plusieurs sortes d'épithéliums ou de multiples glandes épithéliales, comme la peau, la langue, l'estomac, le duodénum, L'ampoule de Vater, etc., le cancer, quelque nombreux, quelque distants qu'en soient les foyers originels, se cantonnera d'ordinaire indéfiniment aux éléments par lui choisis, à moins qu'il ne s'agisse d'une tumeur d'origine tératologique. Le reste des cellules qui entrent dans la structure de l'organe, aussi bien les cellules d'ordre connectif que les différents épithéliums, souffriront

de tous les désordres inhérents au voisinage du cancer (hypertrophie, hyperplasie, atrophie, nécrobiose) mais à titre égal et dans les mêmes conditions dystrophiques, sans se trouver condamnées, à aucun moment, à une transformation cancéreuse secondaire. J'en ai publié quelques beaux exemples.

La muqueuse intestinale, nous l'avons vu, peut être envahie secondairement par des colonies cancéreuses erratiques qui, greffées d'abord à la surface du péritoine viscéral, s'avancent par progression rétrograde le long des voies lymphatiques pariétales jusqu'à la *muscularis mucosæ* à travers laquelle elles font effraction de dehors en dedans, en sens inverse du cancer primitif de l'intestin. Dans ce cas, les fusées cancéreuses interstitielles qui s'enfoncent jusqu'à infiltrer le chorion de la muqueuse la détruisent sans jamais y déterminer, par contamination de voisinage, la métamorphose cancéreuse d'un seul épithélium des glandes de Lieberkühn disloquées par les bourgeons néoplasiques (fig. 5).

La même évolution est de règle dans les cancers primitifs de l'ampoule de Vater, lorsque l'épithélioma, qu'il soit cholédocien ou wirsungien d'origine, progresse (fig. 20) dans l'épaisseur de l'autre canal satellite, qu'il écrase, et gagne la muqueuse intestinale en disséquant sur son passage les nombreuses variétés de glandes qu'il rencontre : il les détruit toutes, les atrophie et n'en cancérise aucune.

Le cas le plus caractéristique de sélection spécifique dans la métamorphose cancéreuse m'a été fourni par un cancer primitif des glandes de Brunner du duodénum, recueilli par moi à l'autopsie d'un syphilitique succombant à des crises d'urémie intestinale causée par une néphrite chronique atrophique.

Il s'agissait d'un cancer naissant, brunnérien pur, encore circonscrit à un certain nombre de lobules glandulaires sous-muqueux. Sur mes coupes (fig. 21), on assiste à la transformation des lobules salivaires en vastes cavités irrégulièrement tapissées par une couche unique de cellules épithéliomateuses cylindriques.

J'ai pu montrer les cellules glandulaires brunnériennes, si caractéristiques, perdant peu à peu leur spécificité physiologique et acquérant, sur place, la spécificité cancéreuse. D'épithéliums petits, cubiques, à protoplasma clair et granuleux, elles deviennent de grandes et hautes cellules cylindriques, vigoureusement aptes aux colorations proto-



Fig. 20. — Cancer de l'ampoule de Vater (variété wirsungienne). — Le canal de Wirsung, cancéreux et oblitéré (représenté par un cercle petit, clair, au haut de la partie moyenne de la préparation), a semé autour de lui ses colonies épithéliomateuses et gagné les parois du canal cholédoque (incisé et formant, en haut, une encoche profonde). Le reste de l'intestin est normal. Les glandes du cholédoque, en particulier, sont indemnes.

Grossissement 12/1

plasmiques et nucléaires et prennent de plus en plus l'apparence d'épithéliums excrétoires mucigènes.

A mesure que les épithéliums sécrétoires brunnériens se métamorphosent de la sorte, leurs acini se distendent, s'élargissent. Les cloisons inter-acineuses se déforment, s'effondrent en grand nombre et cèdent la place aux replis d'épithélioma cylindrique qui leur succèdent. Les cloisons

qui correspondaient à la gangue conjonctivo-vasculaire péri-lobulaire s'épaississent et forment la limite (non encore ou à peine envahie) d'autant de « lobules cancéreux » enclavés dans la sous-muqueuse, exactement aux lieu et place

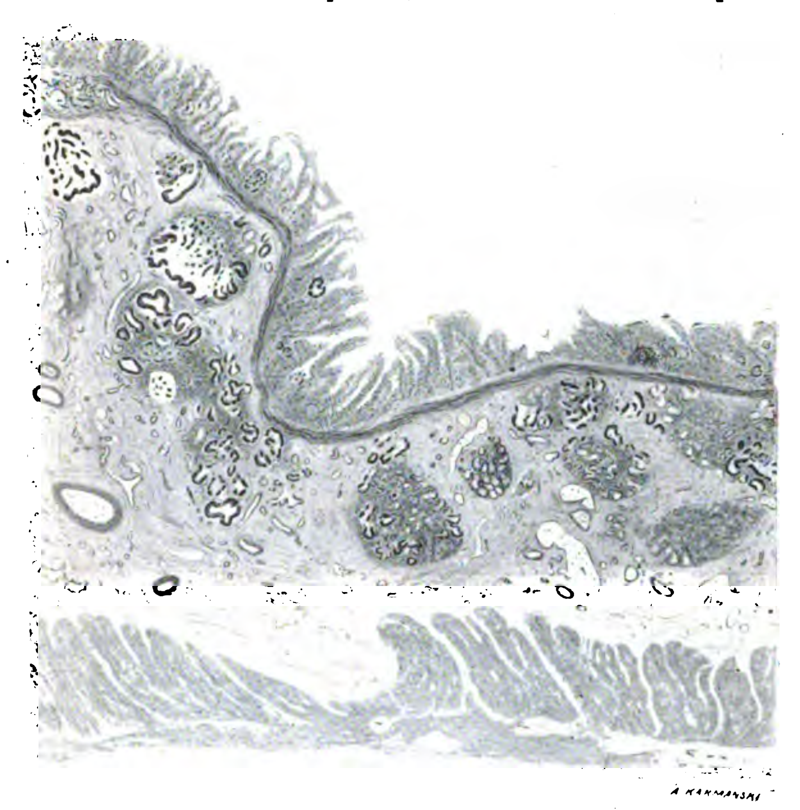


Fig. 21. — Cancer primitif des glandes de Brunner (début). — Muqueuse duodénale atteinte d'un épithélioma cylindrique au début et développé aux dépens des glandes de Brunner. Les îlots glandulaires montrent un certain nombre de leurs acini en train de se métamorphoser en vastes cavités tapissées par des épithéliums cylindriques richement nucléés. A gauche, l'effondrement des cellules est déjà avancé.

Grossissement 20/1.

des anciennes glandes de Brunner. Les canaux excréteurs de ces lobules cancéreux traversent la muqueuse intacte et s'ouvrent à sa surface non sans s'être, au préalable, dilatés et tapissés d'une couche unique de hautes cellules cylin-

driques, elles aussi en voie de métamorphose cancéreuse. Aucune des glandes de Lieberkühn qui bourrent, à ce niveau, le chorion de la muqueuse duodénale n'offre la moindre trace d'une altération néoplasique quelconque.

L'intérêt de ce cas curieux s'accroît encore de ce fait qu'au centre de la région en voie de transformation cancéreuse, une ulcération nécrosique aiguë (érosion dite hémorrhagique) s'était produite récemment, aggravant, par ses désordres inflammatoires, les perturbations nutritives de la muqueuse duodénale.

Cette loi de la « sélection spécifique du cancer épithélial » demeure constante; elle sert d'une façon fort utile dans les cas où plusieurs foyers cancéreux se sont développés à la surface d'organes ou d'appareils munis de plusieurs variétés d'épithéliums. Les « cancers multiples » du tube digestif en fournissent la preuve démonstrative; ils permettent de différencier, par exemple, les greffes secondaires, implantées à la surface d'une muqueuse, d'avec des foyers primitifs, successifs ou simultanés. Il m'a été donné d'en observer plusieurs exemples remarquables.

III. *Puissance organogénique des éléments cancéreux.* — Au cours de sa marche envahissante, pendant la vigoureuse progression de ses colonies dans l'intimité de l'organisme, tant par ses bourgeonnements centrifuges et continus hors du foyer primordial, que par ses embolies carcinomateuses vasculaires ou séreuses, le cancer sait encore produire, selon les cas, plus et mieux que des multiplications épithéliales désordonnées et exubérantes : il lui arrive d'instaurer, à une distance quelconque de l'organe auquel il doit naissance, des élaborations épithéliales plus compliquées; il parvient à créer même, de toutes pièces, des *organes* sinon parfaits, du moins assez caractérisés pour permettre à la pathologie générale de considérer le cancer comme doué de la *puissance organogénique.* Insuffisant à la vérité et incapable de réaliser un ensemble d'organes parfaits, ce pouvoir d'élaboration ne constitue guère que des *organoïdes* incomplets :

ici à l'intérieur d'alvéoles pulmonaires cancérisés, il forme des glandes thyroïdes (fig. 22), défectueuses; là, en pleine séreuse péritonéale, il trace des muqueuses mal ordonnées. Il n'en révèle pas moins l'existence, dans l'intime substance des cellules cancéreuses, d'une force immanente, congénitale, indestructible, qui les amène à se grouper suivant un

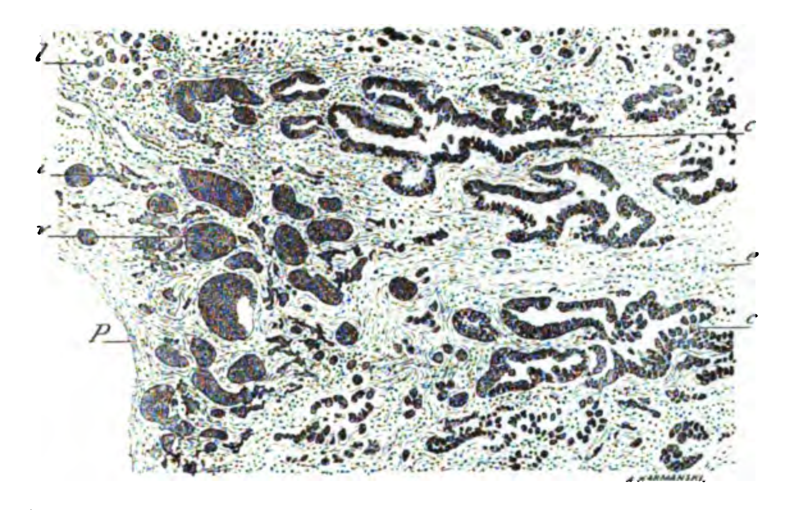


Fig. 22. — Cancer de la glande thyroïde généralisé au poumon. — Au milieu de la sclérose pulmonaire, quelques alvéoles se montrent béants, tapissés par une couche régulière de cellules cancéreuses leur donnant l'aspect de glandes incluses dans le poumon.

Grossissement 65/1.

ordre préétabli, où qu'elles se trouvent logées, et les fait s'efforcer à la composition d'organes. Il est difficile d'accepter que la seule présence de microbes inclus dans le protoplasma ou dans la substance nucléaire soit susceptible d'attribuer à l'épithélium cancérisé une aptitude anatomo-physiologique aussi élevée, aussi anormale.

Quoiqu'il en soit, c'est cette puissance élaboratrice qui, dans l'épithélioma du tube digestif, par exemple, parsème de culs-de-sac glandulaires tapissés d'épithéliums cylindriques typiques les espaces et vaisseaux lymphatiques ou sanguins, les nerfs (fig. 23), les mailles de l'épiploon, la surface du péritoine et tâche de les ordonner jusque dans

les noyaux cancéreux secondaires développés au milieu de viscères plus éloignés, comme le foie, le poumon, le rein ou même l'encéphale.

Une de mes observations de cancer primitif de l'appendice vermiforme du cœcum m'a paru des plus extraordinaires à ce point de vue (fig. 15 et 16). L'appendice avait

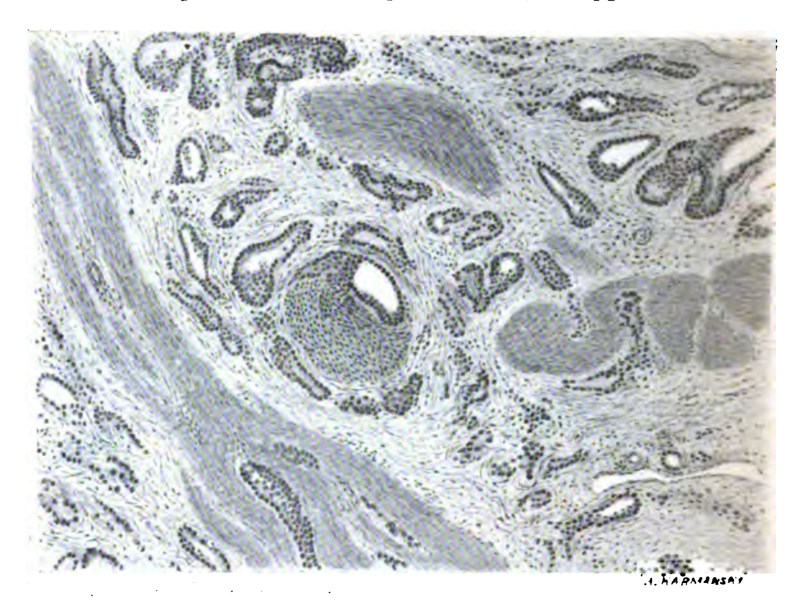


Fig. 23. — Epithélioma cylindrique de l'estomac. — Colonies néo-glandulaires à l'intérieur d'un nerf. — Les bourgeonnements épithéliomateux ont disséqué les couches musculeuses de l'estomac et créé, autour d'eux, une réaction scléreuse abondante. Un nerf, vers la partie moyenne de la figure à gauche, est envahi par une végétation cancéreuse qui s'y est creusé une grande cavité néo-glandulaire tapissée par une couche unique d'épithéliums cylindriques.

Grossissement 70/1.

été oblitéré à la suite d'une appendicite ulcéreuse et son extrémité libre était devenue kystique. Dans cette « cavité close », quelques éléments épithéliaux ou quelques glandes avaient subsisté qui devinrent le point de départ d'un épithélioma cylindrique envahissant. Le néoplasme arriva à tapisser partout la cavité appendiculaire d'une *muqueuse de nouvelle formation, entièrement cancéreuse*; celle-ci, non contente de multiplier ses innombrables replis épithélio-

mateux greffés sur un tissu conjonctivo-vasculaire exubérant, rompit l'extrémité de l'appendice et vint s'étaler à la surface même du péritoine appendiculaire (fig. 16), s'y développant sans entrave, à l'infini, et l'inondant de ses produits mucoïdes. Pour compléter l'intérêt de ce cas chirurgical, j'ajouterai que la malade, trois ans après l'ablation de ce cancer qui avait bourré de ses masses colloïdes l'excavation pelvienne, jouissait encore d'une excellente santé.

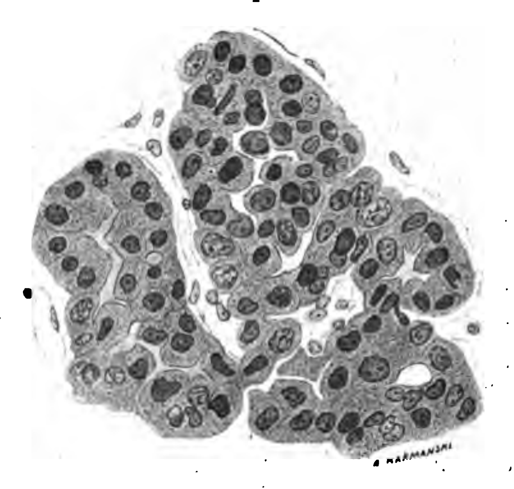


Fig. 24. — Végétations intra-portales d'un adéno-cancer du foie. — Les cellules cancéreuses ont créé, au milieu du sang, *dans la veine-porte*, des trabécules hépatiques tumorales (hépatome) complètes; elles se groupent autour de néo-capillicules biliaires intra-trabéculaires, irréguliers, déformés par place, mais caractéristiques de par leur canal axial, ses diverticules ou pointes inter-cimentaires et ses carrefours anastomotiques.

Grossissement 400/1.

Que dire aussi de ces faits, bien connus aujourd'hui et à proprement parler classiques, d'adéno-carcinomes primitifs du foie, hépatomes malins, au cours desquels les bourgeonnements intra-portaux de la tumeur reproduisent, à distance et en plein milieu sanguin, les trabécules formatives de glandes hépatiques? néoformées, cancéreuses certes, elles possèdent, pour un certain nombre d'entre elles au moins, leur capillicule biliaire intra-trabéculaire complet, avec son canal axial, ses diverticules inter-cimentaires et ses carrefours anastomotiques (fig. 24). La trabécule hépatique représentant, à l'état normal, l'organe fondamental typique de la glande hépatique, il est difficile de trouver aussi puissamment réalisée que dans ces cas la force organogénique des cellules cancéreuses.

IV. *Hérédité de la faculté cancérigène* (*cancer héréditaire*). — S'il est une donnée bien établie, c'est la notion commune et populaire de l'hérédité du cancer. Des milliers d'observations familiales le démontrent d'une façon si formelle que la théorie pathogénique du cancer se trouve obligée de compter avec cette « vérité » pathogénique. Le cancer héréditaire est établi sur des faits autrement probants que la soi-disant « contagion » spontanée chez l'homme, et que les soi-disant « épidémies » de foyers, de maisons, de villages ou de villes. La fréquence est extrême des cas où l'on voit la « maladie cancéreuse » se développer sur un individu dont le père ou la mère ont succombé (ou succomberont) à une tumeur maligne, souvent localisée sur le même organe. C'est là monnaie courante en clinique hospitalière. Tous les médecins ont pu suivre le cancer dans certaines familles véritablement vouées au néoplasme. J'en ai rapporté une observation des plus typiques.

Dans ce cas, l'aïeule succomba au *cancer utérin* après avoir engendré 7 enfants, 4 fils et 3 filles. Un de ses fils meurt de *cancer du testicule;* deux de ses filles meurent, l'une d'un *cancer de l'anus*, l'autre d'un *cancer de l'ovaire*, celle-ci après avoir donné naissance à deux fils, dont l'un devait succomber à un *cancer de la prostate*. La troisième fille, septième membre de cette génération d'enfants de cancéreux, a 4 enfants, dont une fille est enlevée à 45 ans par un *cancer de l'utérus*. Il m'a paru impossible de mettre sur le compte du pur hasard une telle série d'au moins *cinq cancers génito-pelviens* sévissant sur la même famille.

A moins de forcer singulièrement les barrières imposées à une idée doctrinale qui s'appuie sur les données positives de l'expérimentation et veut demeurer scientifique, comment faire entrer dans la théorie microbienne du cancer cette « hérédité de la faculté cancérigène » ? Pour ma part, j'avoue ne pas bien concevoir l'odyssée du « micrococcus » parmi les révolutions formatives de la vie embryonnaire.

Ici, la théorie du microbe est obligée d'accepter un « terrain » favorable à ses cultures endo-cellulaires; elle ne peut que subir les lois, si obscures soient-elles, de l'hé-

UNE OBSERVATION D'HÉRÉDITÉ CANCÉREUSE

Aïeule, morte de CANCER UTÉRIN, a 7 enfants :

- A *fils.* — CANCER TESTICULE. — 9 enfants (perdus de vue).
- B *fils.* — Apoplexie cérébrale. — Mort sans enfants.
- C *fils.* — Mort de pneumonie. — Un fils vivant. — 4 enfants, dont 2 jumeaux morts tuberculeux.
- D *fils.* — Mort pneumonie. — Un fils D′. — 4 enfants vivants.
- E *fille.* — CANCER ANUS. — Morte sans enfants.
- F *fille.* — Morte à 82 ans de vieillesse. — 4 enfants.
  - 2 fils.
    - Dont un mort en bas âge.
    - Mort de néphrite syphilitique. — Un fils vivant.
  - 2 filles.
    - F′ Morte puerpérale. — 2 enfants vivants.
    - F″ Morte de CANCER UTÉRIN — 2 fils vivants. — Dont un a 2 enfants.
- G *fille.* — CANCER OVAIRE. — 2 fils.
  - G′ Mort de CANCER PROSTATE.
  - G″ Fils mort de pneumonie.

Remarque. — Sur cette famille, dont 30 membres furent connus, on compte, à ce jour, *quinze morts* dont *cinq par affection cancéreuse*, soit le tiers des décès. La première génération ayant donné (l'aïeule) un cancer, la seconde génération en produisit trois (A, E et G), et la troisième génération, non encore éteinte, en a déjà fourni deux (F″ et G′).

rédité et, si possible, en tirer profit. Par suite, la doctrine parasitaire du cancer se reconnaît frappée d'insuffisance. En matière de doctrine, insuffisance et erreur se valent. Par conséquent, la théorie microbienne du cancer ne satisfait point à tous les *desiderata* de la Pathologie générale.

IV. — CONCLUSIONS

Par la série des recherches qui précèdent, on arrive

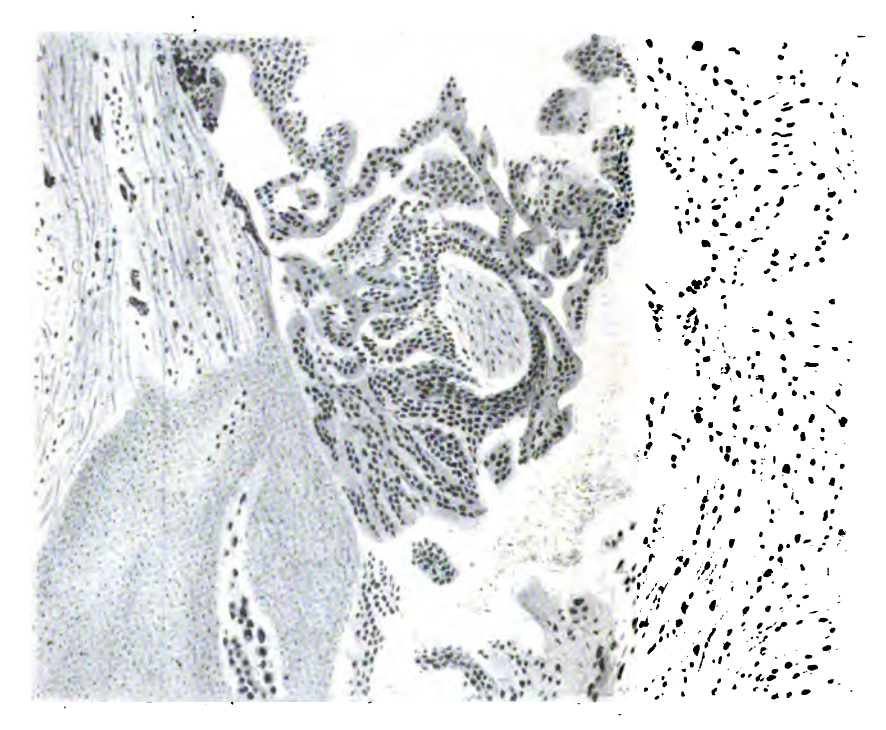


Fig. 25. — Carcinome plasmodial (déciduome malin). — Un large sinus utérin contient une villosité placentaire en voie de transformation carcinomateuse. On distingue les cellules de Langhans petites, claires, et les masses plasmodiales denses, polynucléées. Une de ces lames de plasmode, en haut, à gauche, s'incruste à la surface du muscle utérin et enfonce dans les espaces inter-musculaires une pointe gorgée de noyaux. Le reste du tissu utérin est parsemé de nombreuses cellules plasmodiales carcinomateuses.
Grossissement 100/1

d'une manière pour ainsi dire inévitable à une conception du cancer plus large que celle de la doctrine microbienne,

moins précise peut-être, mais plus rapprochée de la vérité, puisqu'elle répond à tous les aléas du vaste problème de la *nature* intime du cancer.

L'épithélium me paraît n'avoir nul besoin d'un parasite, inclus ou satellite, pour devenir cancéreux. Il trouve en lui-même cette force anarchique, *spécifique* en ce sens qu'aucune autre maladie connue n'est capable de la lui apporter. Ainsi bouleversé dans sa vie normale, extra-connective, l'épithélium cancérisé devient son propre parasite. Telle est la doctrine du *parasitime épithélial spécifique*. Mes études passées et mes recherches récentes m'y ont rattaché, sans réserve, et j'en ai pu donner naguère encore les raisons.

A cette doctrine d'une métamorphose subversive, qui accorde aux cellules épithéliomateuses proliférées la faculté d'aller vivre dans les arcanes les plus reculés du « milieu intérieur » et de s'y multiplier à l'infini, il ne manque rien, pas même les données fondamentales de l'embryologie normale. Dès les premiers temps de la grossesse, en effet, une fois que l'œuf humain fécondé par le spermatozoïde a pu greffer sur la muqueuse utérine ses villosités et y a institué la symbiose temporaire du nouvel être (qui sera le type parfait d'un parasite vivant aux dépens de l'organisme maternel), un phénomène vital, cellulaire au premier chef, a lieu. Le revêtement plasmodial des villosités placentaires envoie dans l'épaisseur de la caduque et, de là, dans les couches du tissu conjonctivo-vasculaire inter-musculaire de l'utérus, des éléments cellulaires, « cellules plasmodiales » destinées à y subsister normalement, un temps indéterminé.

Cette « infestation » normale, physiologique, des parois de l'utérus gravide par des îlots du syncitium individualisés sous forme de cellules multinucléées, inaptes aux divisions mitosiques, joue un rôle certain dans l'évolution de la grossesse. Elle en constitue même l'un des plus obscurs problèmes; d'autant mieux que, dans certaines circonstances assez mal déterminées, nombre de ces cellules plasmodiales s'embolisent dans le torrent circulatoire maternel et vont essaimer dans le reste de l'organisme.

Ce phénomène constitue un exemple saisissant de *parasi-*

tisme épithélial normal. Toutes ces « effractions » plasmodiales physiologiques trouvent, dans le cancer, leur équivalent pathologique.

Il y a mieux encore; il arrive assez fréquemment qu'à

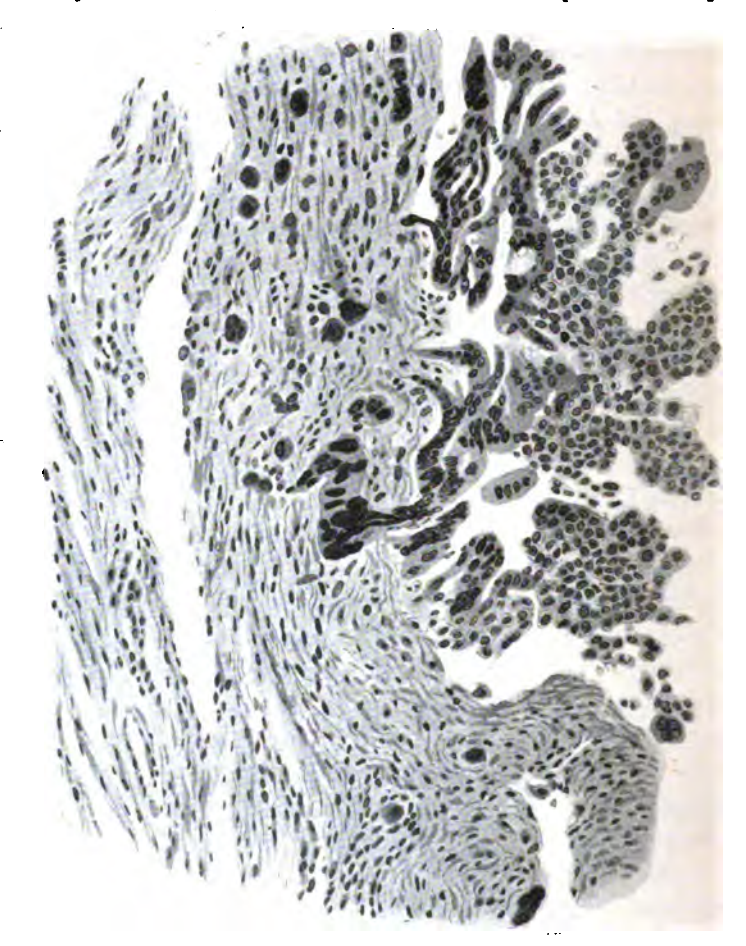


Fig. 26. — Carcinome plasmodial. — Les masses plasmodiales, mêlées aux cellules de Langhans, dans une cavité vasculaire ont enfoncé leurs prolongements dans les espaces inter-musculaires, à gauche de la figure. Les épithéliums plasmodiaux carcinomateux s'infiltrent dans tous les sens et gagnent les fentes vasculaires.

Grossissement 150/1

la suite de perturbations profondes dans la grossesse, la

« greffe placentaire » persiste d'une manière anormale ou subit une modification d'ordre pathologique telle, qu'un néoplasme, un « placentome », se développe à l'intérieur de l'utérus. Parmi les diverses tumeurs qui en peuvent résulter,



Fig. 27. — Infiltration sous-épithéliale de cellules plasmodiales cancérisées. — Au niveau d'un cul-de-sac de la muqueuse utérine, plusieurs cellules plasmodiales cancéreuses sont venues se mettre en contact direct avec la rangée d'épithéliums cylindriques, normaux malgré ce voisinage. Les grosses cellules plasmodiales évoluent individuellement, avançant par mouvements amiboïdes et pliant leur forme aux accidents du terrain.

Grossissement 250/1

il en existe précisément une, bien étudiée aujourd'hui, le « plasmodiome malin » ou *carcinome plasmodial,* naguère encore décrit sous le nom de « déciduome malin. » Cette lésion, constituant la transformation pathologique, la métamorphose cancéreuse du parasitisme plasmodial normal, représente le type le plus parfait d'un carcinome épithélial (fig. 25, 26, 27, 28 et 29).

Les caractères de ce « cancer plasmodial » sont aussi spécifiques que formels. Je les rappelle en quelques mots.

Enclavées dans les cavités veineuses qui sillonnent les couches musculeuses de l'utérus, les villosités du placenta y font proliférer d'une façon monstrueuse leur revêtement épithélial : cellules de Langhans d'une part, masses plasmodiales de l'autre, chacune pour leur compte, bourrent la cavité sanguine, flottant à l'aise au milieu des globules sanguins et des caillots fibrino-leucocytaires. Sur les coupes heureuses (fig. 25), on assiste au début de l'invasion du tissu conjonctif par les cellules plasmodiales. On voit le plasmode encore informe, gorgé de noyaux, faire effraction à travers l'endothélium vasculaire, l'écarter ou le détruire sur place. Il pousse aussitôt, d'abord dans les mailles de tissu conjonctif péri-vasculaire, puis dans les couches inter-musculaires adjacentes, ses prolongements protoplasmiques richement nucléés. Or, voici qu'à peine l'effraction pariétale obtenue, le syncitium s'est individualisé et a donné naissance à des « cellules plasmodiales carcinomateuses » bien distinctes les unes des autres : ainsi est créé le cancer plasmodial (fig. 26).

Ces éléments carcinomateux sont d'énormes cellules polynucléées qui amplifient au maximum l'ensemble des caractères biologiques propres aux cellules plasmodiales de la grossesse. Douées, selon toute vraisemblance, de mouvements amiboïdes, elles vont, s'essaimant de proche en proche dans toute l'étendue des couches de l'utérus, à la façon de gros parasites.

Partout elles ont les mêmes caractères histologiques et les conservent indéfiniment. Qu'il s'agisse des espaces inter-fasciculaires du muscle utérin, des parois mêmes des veines, des sinus veineux ou lymphatiques, qu'elles se soient infiltrées jusqu'au pourtour des replis épithéliaux de la muqueuse utérine (fig. 27), elles se montrent sous la forme d'énormes *cellules plasmodiales*, faciles à reconnaître : même protoplasma granuleux, brillant, légèrement basophile, gorgé de sucs et de glycogène, même polymorphisme, même prolongements anguleux, mêmes noyaux bourgeonnants,

exempts de figures karyiokinétiques, mais énormes et d'une invraisemblable richesse en chromatine. J'ajouterai enfin que ces cellules plasmodiales cancérisées offrent, comme leurs congénères saines, la même tendance à l'effraction des



Fig. 28. — Carcinome plasmodial. — Invasion des cavités vasculaires par effraction pariétale individuelle des cellules plasmodiales cancéreuses. Trois cavités sanguines montrent leur couche endothéliale soulevée ou même rompue par la poussée des cellules cancéreuses. Les noyaux de ces cellules sont énormes, sans signes de mitose. L'un d'eux, à gauche en haut, est en dégénérescence vacuolaire.

Grossissement 250/1

parois vasculaires et la même affinité pour le « milieu sanguin et lymphatique » (fig. 28 et 29).

Les seules différences qui séparent ici l'état normal de l'état carcinomateux des cellules plasmodiales résident dans le nombre exubérant de celles-ci, leur généralisation pos-

sible à la totalité des parois utérines et la production de délabrements considérables, hémorrhagiques ou nécrobiotiques, qui peuvent défoncer l'utérus en entier, envahir la

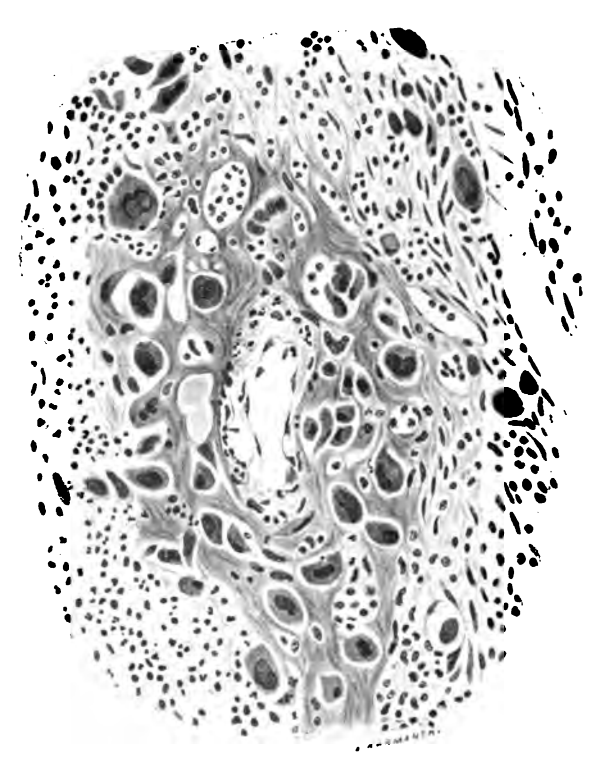


Fig. 29. — Carcinome plasmodial. Infestation des parois veineuses par les épithéliums plasmodiaux cancérisés. — Une veinule, au centre de la figure, montre ses parois infiltrées en totalité par une colonie de cellules plasmodiales cancéreuses. Sa couche endothéliale, décollée, soulevée par des polynucléaires, associés partout aux épithéliums carcinomateux, n'est pas encore rompue. Tout autour d'elle, le cancer a semé ses grosses cellules polymorphes, amiboïdes, dont quelques-unes sont en voie de dégénérescence.

Grossissement 250/1

cavité péritonéale à la façon des pires carcinomes, ou se généraliser à l'ensemble de l'organisme, en particulier dans le poumon ou la paroi vulvo-vaginale. J'ai eu l'occasion d'examiner récemment. après extirpation chirurgicale, deux tumeurs indéterminées du vagin, qui étaient des noyaux

métastatiques secondaires à un carcinome plasmodial méconnu et se révélaient aussi caractéristiques que possible.

Le « plasmodiome malin » constitue donc, dans la pathologie générale du cancer, l'exemple le plus démonstratif qu'on puisse invoquer à l'appui de la doctrine du « parasitisme épithélial spécifique ». La cellule plasmodiale normale ne réalise-t-elle pas, de par ses fonctions mêmes, l'invasion du tissu conjonctivo-vasculaire ? Pour devenir tumorale, il ne lui manque que de subir le molimen monstrueusement hypertrophique et hyperplasiant qui est pour ainsi parler, la pierre de touche de toute métamorphose cancéreuse.

Ces données ont une importance doctrinale de premier ordre: elles apportent la preuve de la vitalité normale de certains épithéliums au sein du tissu conjonctif pendant la phase intra-utérine de notre existence. Elles permettent, en outre, de concevoir qu'une fois libéré de sa greffe utérine, le produit de la conception emporte en lui-même, parmi tant d'autres facultés héréditaires, celle de pouvoir, par accident, émettre dans son propre « milieu intérieur » tel ou tel de ses éléments épithéliaux anormalement mobilisables.

L' « hérédité cancéreuse » trouvera sans doute, un jour, dans ces faits les preuves matérielles indispensables à sa démonstration scientifique.

V

A PROPOS D'UN EPITHÉLIOMA DU MÉDIASTIN ANTÉRIEUR

ESSAI DE CLASSIFICATION DES TUMEURS CANCÉREUSES DE LA LOGE THYMIQUE

PAR MM.

J. THIROLOIX et **Robert DEBRÉ**

Professeur agrégé, médecin des hôpitaux. Interne des hôpitaux de Paris.

I

La nature et l'origine des tumeurs cancéreuses du médiastin antérieur ont donné lieu à un grand nombre de controverses et cette question présente toujours des obscurités.

L'un d'entre nous a déjà observé et étudié plusieurs de ces tumeurs, aussi notre attention a-t-elle été aussitôt attirée sur le cas qui fait l'objet de cette étude.

Voici d'abord notre observation :

Il s'agit d'un nommé N..., colporteur, âgé de 56 ans, qui entra à l'hôpital Saint-Antoine (salle Béhier, lit n° 9), le 2 mars 1907. Ses antécédents héréditaires sont les suivants : son père est mort de lithiase vésicale à l'âge de 32 ans, sa mère a succombé à 79 ans, après avoir été hémiplégique gauche pendant cinq ans. Il a été marié deux fois; sa première femme est morte de tuberculose pulmonaire, après avoir eu deux enfants qui, tous deux, ont été atteints de méningite bacillaire. De sa seconde femme il a eu un fils qui a aujourd'hui 26 ans et est en excellente santé.

Le début de la maladie actuelle paraît remonter à deux ans : il a été marqué par l'apparition de trois signes importants, des douleurs rétrosternales, une perte des forces très accusée, et de la dyspnée à prédominance nocturne. A peine N... était-il endormi dans le décubitus horizontal, qu'il était brusquement réveillé par une sensation d'étouffement qu'il faisait disparaître en restant quelques heures dans la position demi-assise. Il n'a jamais présenté à cette première phase de la maladie d'hémoptysie, d'expectoration ni de respiration bruyante. Dans la journée il était relativement calme et vaquait à ses occupations.

Aux repas il n'éprouvait aucune difficulté pour avaler les divers aliments, il mangeait de tout, et jusqu'au dernier jour il a absorbé de la viande de bœuf, des œufs, des pâtes alimentaires, des purées de légumes. Jamais la symptomatologie n'a été celle d'une sténose œsophagienne et il n'est venu à l'idée d'aucun médecin (MM. Belin, Bensaude et Beclère) de pratiquer le cathétérisme œsophagien. Pendant dix-huit mois, tout le syndrome clinique ne varie pas, se traduisant toujours par de l'amaigrissement, de la perte des forces, des douleurs continues dans la région rétrosternale supérieure, douleurs qui s'accusent pendant la déglutition des morceaux de pain insuffisamment mastiqués, enfin par des accès de dypsnée nocturne.

C'est en septembre 1906 que les troubles s'aggravent : N... ne peut plus dormir dans son lit et passe les nuits dans un fauteuil, soutenu par des oreillers pour que le tronc reste bien dans la rectitude ou bien même il se penche en avant. L'oppression est telle quand il s'abandonne au sommeil qu'il est obligé de laisser constamment les fenêtres ouvertes. Dans la journée, il peut circuler, mais il marche courbé pour dilater au maximum sa cavité thoracique. C'est à cette époque, que pour la première fois, sa femme fait une remarque importante : pour calmer les douleurs de son mari, elle pratiquait tous les trois jours un badigeonnage de la poitrine à la teinture d'iode, elle fut frappée à ce moment de l'apparition d'une petite nodosité. Cette petite nodosité siégeait au devant du thorax près de l'insertion des premières côtes gauches au sternum et était, dès le début dure comme de l'os. Elle n'a cessé de progresser jusqu'à aujourd'hui.

Ce n'est qu'en décembre 1906, trois mois après l'apparition du noyau costo-sternal qu'on constata l'existence dans le creux sus-sternal et dans la région carotidienne droite inférieure, de petites masses arrondies, ligneuses, séparées les unes des autres. L'évolution de ces symptômes, douleurs, dyspnée avec paroxysmes, amaigrissement et tumeur, fut lente et progressive, et voici le bilan des constatations que nous pûmes faire, au moment de l'entrée de N... à l'hôpital, c'est-à-dire six heures avant sa mort.

N... qu'on est allé chercher dans la salle voisine pour qu'on l'examine à l'amphithéâtre est, après avoir fait quelques pas rapides, en pleine dypsnée : il a de la polypnée (80 respirations par minute), de la

turgescence des veines du cou, du tirage sous-sternal et de la dépression inspiratoire des espaces intercostaux, mais il n'a pas de cornage; sa respiration est à peine bruyante.

Au devant du sternum on trouve une tumeur bombée, irrégulière, à consistance très dure, ostéo-cartilagineuse. Cette masse qui a le volume du poing occupe la première pièce du sternum. La peau à son niveau est intacte, mobile, et le réseau veineux sous-cutané est peu accusé. Les doigts repliés pénétrant dans le creux sus-sternal derrière la fourchette, sentent une masse indurée irrégulière qui se continue avec les nodosités ganglionnaires de la région rétro-sterno-cléido-mastoïdienne droite. Toutes ces masses sont indurées, ligneuses, et ne sont ni expansives, ni pulsatiles.

La trachée n'est pas déplacée, le corps thyroïde paraît normal. La voix n'est pas altérée dans son timbre et son intensité. Les cavités buccale et pharyngée sont normales : il n'y a aucune adénopathie sous-maxillaire. Il n'y a pas de cyanose ni d'œdème des extrémités supérieures ou inférieures.

L'examen des différents appareils : pleuro-pulmonaire, cardiaque, digestif, ne montre aucun trouble fonctionnel. Il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines.

L'absence d'inégalité des pupilles, le jeu normal du diaphragme, la conservation du timbre de la voix, l'absence de toux coqueluchoïde, permettent d'admettre qu'il n'y a pas de gêne continuelle par compression du grand sympathique, des phréniques, des récurrents et des pneumogastriques. La parésie et les douleurs survenues dans le membre supérieur droit indiquent une compression du plexus brachial. N... a subi un amaigrissement énorme (de 40 kilogrammes), il est squelettique. Il succombe le 2 mars pendant la nuit dans une crise d'asphyxie.

L'autopsie pratiquée trente-six heures après la mort permet de faire les constatations suivantes :

Le tégument cutané du cou et du thorax n'a contracté aucune adhérence avec les tissus profonds. La peau incisée, on tombe sur la masse pré-sternale, qui est blanchâtre, cartilagineuse et irrégulière, cette masse superficielle fait corps avec l'os et se continue avec la néoplasie rétro-sternale. Aussi, pour inspecter cette dernière, est-on obligé de pratiquer une section au ras de la face postérieure du sternum. Cet os enlevé, on aperçoit alors une masse blanche, indurée, qui, vue par sa face antérieure, paraît triangulaire à base cervicale et à sommet tronqué péricardique, tandis que vue d'en haut par sa base cervicale, elle a une forme pyramidale. Cette masse blanche qui a le volume d'une tête d'adulte tranche sur le ton noir, anthracosique des deux poumons. Le tissu de la néoplasie est dur, crie sous le scalpel et donne au raclage un peu de suc laiteux.

La masse occupe toute la loge « thymique », c'est-à-dire la région du médiastin antérieur située entre le sternum et le péricarde. En

avant la masse a non seulement envahi le sternum, mais a gagné par contiguïté les deux plèvres médiastines et les bords des poumons dans leurs deux tiers supérieurs.

Des incisions antéro-postérieures montrent que tous les organes : vaisseaux artériels et veineux, nerfs, trachée, bronches, oreillette, péri-

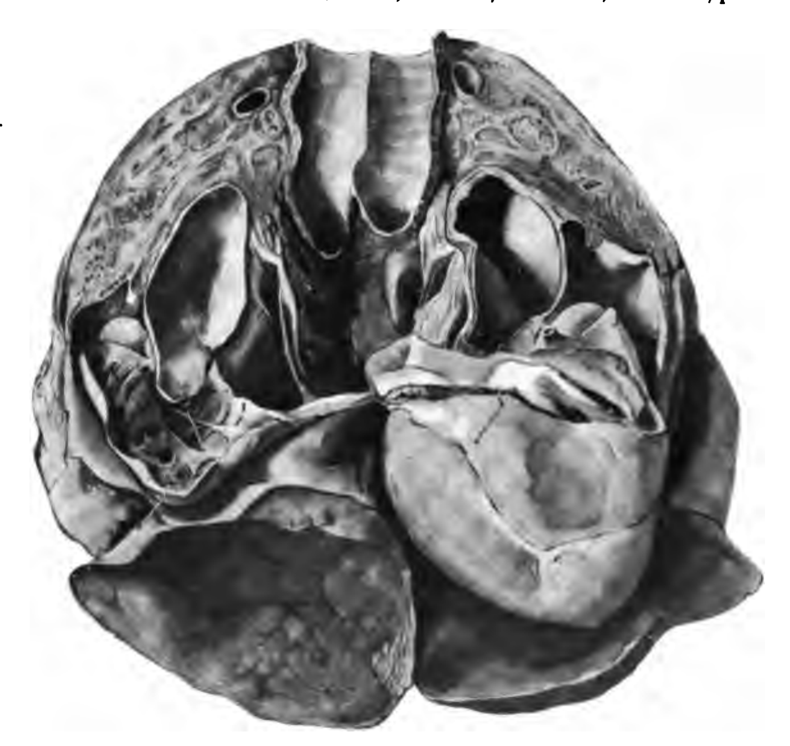


Fig. 1. — On a pratiqué une section antéro-postérieure ouvrant la trachée et séparant la tumeur en deux parties qui ont été rabattues de chaque côté. On peut voir ainsi la tumeur moulant pour ainsi dire la trachée, les vaisseaux de la base du cou, les oreillettes et envahissant les bords des poumons. (D'après un dessin de M. Keller).

carde, sont enfouis dans la masse cancéreuse, mais aucun n'a été envahi, ni perforé par elle. On dirait qu'on a versé dans la loge thymique de la paraffine fondue et que cette paraffine en se solidifiant a enrobé tous les organes pour les réunir en un bloc. La masse adhère intimement à tous les organes. En aucun point de la masse on ne trouve de formation kystique ou de points ramollis. L'examen des différents viscères thoraciques montre leur intégrité.

Les plèvres ne contiennent pas de liquide séro-sanguinolent. Les poumons sont anthracosiques, ne présentant, hormis cette bande mar-

ginale antérieure cancéreuse d'une étendue de quelques centimètres, aucun autre point de dégénérescence épithéliomateuse. Les ganglions intertrachéo-bronchiques sont anthracosiques mais non infiltrés.

Le péricarde ne renferme pas de liquide et pourtant on aperçoit à la face interne de son feuillet pariétal un grand nombre de nodosités, de saillies mamelonnées dépendant de la masse principale. A leur niveau, l'endothélium est intact. L'incision des gros vaisseaux de la base du cœur, des cavités de cet organe, n'y montre aucune lésion.

Le larynx, le corps thyroïde, la trachée, l'œsophage ne sont pas altérés. Enfin, il a été impossible de déceler en aucun point du corps, au niveau du nez, de la bouche, du pharynx, de la peau, ou dans la cavité abdominale enfin, un autre foyer néoplasique.

L'examen histologique a porté sur différents points de la masse : partie centrale et périphérique de la tumeur, bords du poumon. Les préparations qui ont été fixées, certaines au formol, d'autres à l'alcool, montées à la paraffine, colorées par l'hématéine-éosine, le van Gieson et le picro- carmin permettent de faire les constatations suivantes.

Le *stroma* est très épais, il est essentiellement constitué par du tissu conjonctif adulte dont les fibrilles prennent bien les matières colorantes et où les noyaux sont nettement colorés, sauf en certains points où les fibres sont moins nettes et plus rares, séparées par une substance intercellulaire mal colorée par l'éosine et le carmin comme s'il y avait une ébauche de dégénérescence myxomateuse.

Dans ce stroma, on rencontre, par place, de nombreuses cellules cancéreuses et aussi des infiltrations de cellules embryonnaires. Le stroma est peu vasculaire : les parois des vaisseaux qu'on y rencontre sont nettes et bien formées. La disposition du stroma est variable suivant les points considérés, en certains endroits il forme des bandes rectilignes ou curvilignes, larges ou aplaties, délimitant des alvéoles d'aspect et d'étendue variables; en d'autres, il constitue une masse plus ou moins volumineuse à la périphérie de laquelle se trouvent les cellules cancéreuses.

Les *cellules principales* se disposent en boyaux plus ou moins épais et réguliers ou en amas remplissant les alvéoles délimités par le stroma; en certains points, les placards se

continuent insensiblement avec les traînées cellulaires du stroma.

De dimensions très différentes (de 5 à 30 μ), elles sont

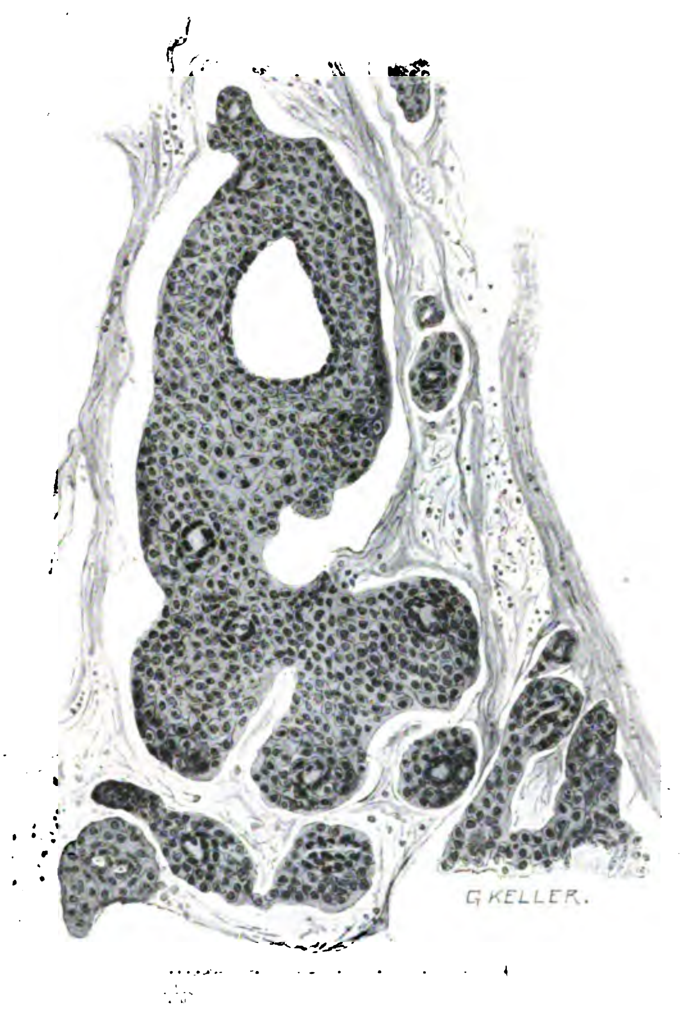


Fig. 2. — En haut de la figure, au milieu des cellules principales dont on notera l'irrégularité, une cavité vide à paroi formée de cellules aplaties. On peut voir parmi les cellules principales, soit en plein stroma, un certain nombre de *corps concentriques*.

polyédriques, prismatiques, ovales ou sphériques, par pla-

ces aplaties ou étalées. Le noyau unique, quelquefois double, est volumineux, arrondi en général et bien coloré ; il contient plusieurs nucléoles.

Le protoplasma abondant est variable d'aspect : ou bien clair et fragile il s'est altéré sous l'influence des réactifs et présente des apparences variées : fusiformes, étoilées, etc... Ces déformations semblent pour une certaine part, être dues à la technique.

D'autres cellules ont un protoplasma mieux coloré, plus

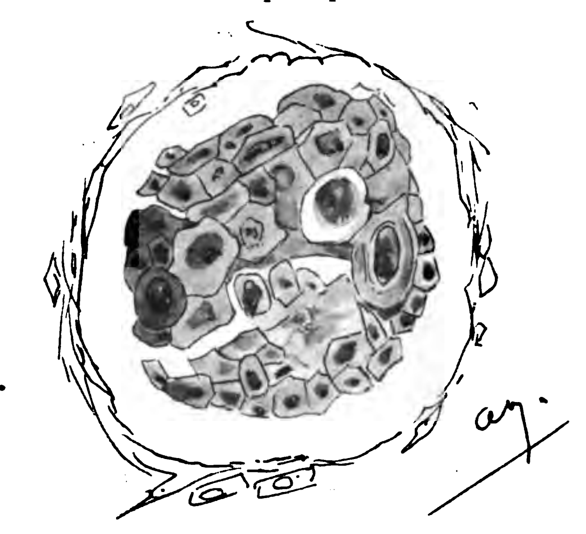


Fig. 3. — Schéma d'un *corps concentrique*.

dense et, parmi elles, plusieurs offrent une évolution cornée partielle ou totale, mais toujours irrégulière en ce sens qu'il n'y a pas formation d'éléidine et que le noyau ne disparaît pas.

Ces cellules en kératinisation anormale présentent des formes très caractéristiques : cellules incluses, cellules à double membrane, etc.

Il existe enfin *deux formations spéciales* qui attirent l'attention :

1° En certains points, on rencontre des amas cellulaires sphériques absolument particuliers, composés de cellules volumineuses, claires, multinucléées, accolées les unes aux

autres plutôt qu'imbriquées entre elles et disposées de telle façon que les cellules les plus volumineuses soient au centre et les cellules les plus aplaties à la périphérie. Il s'agit, on le voit, de véritables « globes épidermiques inversés » (cette expression est de M. Veau), tandis que nulle part il n'y a dans la tumeur de globe épidermique proprement dit.

2° Par place on rencontre des cavités dont quelques-unes sont considérables; leur forme est assez régulièrement cylindrique, leur paroi constituée par des cellules aplaties, quelques-unes sont absolument vides, les autres remplies de détritus cellulaires, d'autres enfin d'une substance ayant l'aspect et les réactions de la mucine. Jamais on ne rencontre dans ces cavités de leucocytes ou d'hématies.

Enfin, il faut signaler qu'au niveau du poumon envahi, on observe la persistance du stroma lobulaire anthracosique et des alvéoles que farcissent des amas de cellules principales. Dans ces amas se creusent des cavités identiques à celles qu'on rencontrait dans les autres parties de la tumeur.

Étant donné cet examen histologique, on doit se demander : 1° quelle est la nature ; 2° quelle est l'origine de cette tumeur.

II

On peut songer à un cylindrome, à un sarcome ou à un épithélioma.

L'existence de tissu à allure myxomateuse et de cavités vésiculaires fait penser un moment aux tumeurs décrites sous le nom de cylindrome; mais l'absence de bourgeons myxomateux vrais pénétrant les amas cellulaires et l'absence de fentes tapissées d'une seule couche de cellules à allures épithéliales empêchent de faire ce diagnostic. Il faut cependant retenir l'existence d'îlots de dégénérescence myxomateuse au niveau du stroma conjonctif.

Le diagnostic entre l'épithélioma et le sarcome est au contraire plus délicat. Cependant la disposition et la mor-

phologie des cellules principales, le groupement de celles-ci et l'existence d'un stroma à vaisseaux nettement formés, sont des arguments décisifs en faveur de l'épithélioma.

L'aspect des cellules, l'évolution cornée manifeste d'un certain nombre d'éléments rapprochent cette tumeur des épithéliomas pavimenteux.

Mais cet épithélioma pavimenteux n'a ni l'allure nette d'un épithélioma pavimenteux lobulé, car les corps concentriques que nous avons rencontrés ne sont pas des globes épidermiques, ni l'aspect de l'épithélioma tubulé dont il se rapproche, il est vrai, davantage.

En somme, il s'agit d'un épithélioma représentant une forme métatypique d'épithélioma pavimenteux et contenant des vésicules muqueuses et des corps concentriques.

III

Pour savoir quels sont les tissus normaux ou les reliquats fœtaux anormaux qui, dans le médiastin antérieur, pourraient donner naissance à un épithélioma de ce genre, il faut rappeler quelques notions embryologiques.

On sait que les arcs branchiaux forment des bourrelets parallèles, échelonnés de haut en bas, séparés par les fentes branchiales au niveau desquelles l'intestin pousse des diverticules, si bien qu'au fond de la fente, l'ectoderme (sillon branchial externe) vient presque au contact de l'entoderme (sillon branchial interne) puisqu'il n'y a entre eux qu'une mince lame mésenchymateuse.

Le développement inégal des arcs branchiaux et l'emboîtement des arcs inférieurs par les premiers, la disposition enfin de la masse céphalique qui, étant donnée la flexion du corps de l'embryon, affleure la saillie péricardique, expliquent l'évolution ultérieure du système branchial : la 1re fente disparaît par déplissement ; au contraire, il est probable que plus fréquemment les fentes inférieures disparaissent par enclavement. Quant aux arcs inférieurs (3e et 4e arcs) restés rudimentaires, ils se trouvent véritablement enfouis, grâce à la fusion du 2e arc hyoïdien et de

la saillie péricardique (futur thorax); aussi les téguments de la face inférieure du 2e arc, la totalité des téguments des 3e et 4e et le tégument de la partie supérieure de la saillie péricardique se trouvent-ils inclus dans le mésenchyme cervical. Normalement ils se résorbent.

Cet appareil branchial pousse des évaginations qui constituent plus tard le thymus et le corps thyroïde.

La glande thyroïde se développe par trois ébauches : l'une médiane et impaire naît aux dépens de l'épithélium pharyngé au niveau du 2e arc branchial, les deux autres, latérales, naissent également aux dépens de l'épithélium pharyngé, mais au niveau de la dernière fente branchiale. Quant au thymus, formé principalement aux dépens de la 3e fente branchiale, il est constitué de chaque côté par un diverticule épithélial qui bourgeonne et se développe de haut en bas vers le péricarde. Peu à peu les deux ébauches se fusionnent, puis, tandis que le canal diverticulaire se transforme en un axe conjonctif par un processus mal connu, aux ébauches épithéliales succèdent des nodules lymphoïdes et il ne reste plus, comme vestige des acini épithéliaux, que les corpuscules de Hassal. On admet que, comme le corps thyroïde, le thymus est d'origine entodermique (Kölliker, Born, His enfin qui est revenu sur sa première opinion).

Normalement le thymus s'atrophie chez l'enfant et disparaît chez l'adulte, de même que s'atrophient et disparaissent les téguments branchiaux dont l'inclusion a été signalée plus haut. Mais cette involution peut se faire imparfaitement et il peut persister dans le tissu cellulaire une partie de ces éléments. Volkmann, Veau, ont démontré, et leur opinion est aujourd'hui généralement admise, que ces débris branchiaux étaient l'origine des fistules cervicales, des kystes dermoïdes (branchiomes bénins) et des épithéliomas branchiaux (branchiomes malins) du cou.

Or le cœur descend de la région cervicale vers le thorax et il est suivi dans sa descente par les arcs aortiques, ceux-ci vont pouvoir entraîner ces mêmes débris embryonnaires : n'y a-t-il pas normalement chez le chien au devant de la crosse de l'aorte une thyroïde accessoire (Wœlfler) ? Si bien

qu'au niveau du médiastin antérieur, dans cette loge qu'occupe chez l'enfant le thymus, sur la face antérieure du pédicule vasculaire et du péricarde, on pourra rencontrer un certain nombre de formations épithéliales d'origine embryonnaire : vestiges entodermiques thymiques[1] ou thyroïdiens, vestiges ectodermiques du feuillet ventral des fentes branchiales.

Il est un autre processus, invoqué par Verneuil, Remak, Lannelongue et Achard, pour l'explication de certains kystes dermoïdes et qui explique également la présence du tissu épithélial, au niveau de cette région. D'après ces auteurs, les kystes dermoïdes du médiastin sont dus à un enclavement du tégument cutané de l'embryon au moment de la fermeture du thorax. Que cette petite masse dermo-épidermique s'éloigne, puis se détache de l'ectoderme, évolue en « kyste », et le kyste dermoïde du médiastin antérieur sera constitué (Nandrot).

De cet exposé il résulte qu'un cancer épithélial du médiastin antérieur peut dériver : 1° d'une masse dermo-épidermique enclavée, par vice de développement, suivant l'hypothèse de Lannelongue et Achard, que cette petite masse ait évoluée immédiatement en épithélioma ou bien qu'un kyste dermoïde, né à ses dépens, se soit transformé en tumeur maligne (Richard); 2° de débris arrêtés dans leur involution et entraînés dans le médiastin, qu'ils proviennent du thymus, du corps thyroïde ou de vestiges branchiaux.

IV

Il semble bien peu vraisemblable que la tumeur dont on a lu la description dérive d'une masse dermo-épidermique enclavée suivant l'hypothèse de Lannelongue et Achard, car il devrait s'agir d'un épithélioma nettement et purement malpighien. Au contraire, il nous faut examiner les faits

1. Le thymus peut également entraîner avec lui, comme l'a admis Marfan des débris ectodermiques de la 3° fente ; cette hypothèse, favorable à l'explication de certains kystes dermoïdes ne modifierait pas notre démonstration.

pour savoir si notre cancer médiastinal est un épithélioma thymique thyroïdien ou branchial.

L'origine *thyroïdienne* ne semble pas probable. Il existe bien des cas d'épithéliomas pavimenteux du corps thyroïde, mais ils ont des caractères particuliers, ils sont extrêmement rares et peuvent s'expliquer par la persistance dans le corps thyroïde des débris des fentes branchiales qui ont donné naissance à cette glande [1].

L'hypothèse de l'origine *thymique* de notre épithélioma mérite au contraire un long examen. Un grand nombre de tumeurs malignes du médiastin antérieur ont, en effet, été considérées, par les auteurs qui les ont étudiées, comme des néoplasmes primitifs du thymus.

S'il s'agit, en général, de tumeurs différentes de la nôtre : lymphosarcomes, lymphadénomes, sarcomes, fibrosarcomes, il nous importe cependant de savoir sur quels arguments s'appuient les différents auteurs pour affirmer l'origine thymique de ces néoplasmes; or, dans la plupart des observations, l'examen histologique manque ou bien est tout à fait incomplet, et l'origine thymique est exclusivement justifiée par la *forme et la situation de la tumeur*.

Ces observations mises à part, on peut considérer que, pour les auteurs, l'origine thymiqne des néoplasmes malins du médiastin antérieur est justifiée par l'un des deux caractères anatomiques suivants :

Ou bien on voit, plus ou moins nombreux dans les coupes, des globes cellulaires dont la périphérie est constituée par de grandes cellules imbriquées et le centre par de petits éléments mal connus, comparables dans une certaine mesure aux globes épidermiques des épithéliomas lobulés : on a reconnu la description d'un corpuscule de Hassal. Pour la plupart des auteurs, la présence dans une tumeur du médiastin antérieur de ces *reliquats du thymus* suffit à affirmer son origine thymique.

Dans d'autres cas, au contraire, c'est la *disposition des*

1. Herrenschmidt, dans sa thèse. a publié l'étude de 2 cas personnels d'épithéliomas pavimenteux du corps thyroïde qu'il considère comme expliqués par la théorie basocellulaire de Krompecher.

tissus, la structure même de la tumeur qui attire l'attention : Grandhomme montre bien en effet que, pour ses cas de lymphosarcomes médiastinaux, on pourrait hésiter entre l'origine ganglionnaire et thymique, mais on y rencontre des cellules épithélioïdes. Elles existent certes dans les tumeurs lymphatiques, mais elles n'y sont pas si nombreuses et surtout n'ont pas ce *groupement glanduliforme* (*druesenartige gruppierung*), qui rappelle l'hypertrophie épithélioïde ou hypertrophie à grosses cellules du thymus décrite par Lochte.

N'est-ce pas ce même caractère qui a frappé d'autres anatomopathologistes comme on peut le voir en lisant tout d'abord l'observation ancienne de Hedenius, rapportée par Hahn et Thomas, sous le nom de « sarcome hémorragique développé aux dépens du thymus »? Dans cette tumeur constituée par des traînées de cellules rondes et fusiformes entre lesquelles s'étalent des nappes hémorragiques et par des amas lymphoïdes à côté d'îlots adipeux, Hedenius a rencontré des cellules épithéliales qu'il croit d'origine vasculaire, mais, dit-il « la couronne de grandes cellules cubiques ou arrondies, contenant des noyaux ovalaires, ressemblait tellement à de l'épithélium, que je crus un instant voir le *canal excréteur d'une glande* ».

Sans vouloir rien affirmer au sujet d'une observation déjà vieille et qui prête sans doute à mainte interprétation, ne semble-t-il pas légitime de rapprocher cette appréciation d'Hedenius du « groupement glanduliforme » de Lochte et Grandhomme? De même dans une observation plus récente et très complète, Michel Dansac a pu voir au milieu de travées conjonctives, d'amas lymphoïdes et de lobules adipeux des éléments épithéliaux volumineux, cuboïdes, ressemblant à de grosses cellules glandulaires, tantôt constituant des lobules, tantôt tapissant les mailles du réseau, et formant alors des cavités rappelant un tissu glandulaire. Ne pourrait-on pas aussi rapprocher de ces cas le cas I du mémoire de M. Letulle, lymphosarcome bizarre où « les cellules sarcomateuses paraissent organisées selon un type supérieur, très curieusement différencié ». Ce sont en effet de grosses

cellules polymorphes qui sont disposées » tantôt sous forme de traînées trabéculaires, tantôt à la façon de cellules *glandulaires épithéliales* ». En nombre de points « ces cellules s'ordonnent sous forme de trabécules radiées autour de la lumière d'un vaisseau veineux ». En somme il s'agit, dit l'auteur, d'un « sarcome *adénomateux* ».

Dans tous ces cas, les cellules épithéliales ne constituent que pour une part le tissu néoplasique. Beaucoup plus importante, pour arriver à une conception précise de notre tumeur, est l'étude des *épithéliomas proprement dits*. Leur énumération est brève et c'est uniquement dans les publications françaises que nous avons pu en trouver des observations.

La première observation qui date de 1888 (épithélioma pavimenteux lobulé) est due à l'un de nous. Elle fut communiquée à M. Letulle dont le mémoire de 1890 démontre pour la première fois et définitivement l'existence d'épithéliomas primitifs médiastinaux d'origine thymique; en 1894 l'un de nous présente avec M. Vermorel à la Société anatomique un « épithélioma pavimenteux lobulé à globes épidermiques à point de départ thymique ». La même année paraît la thèse de M. Ambrosini, inspirée par l'un de nous et qui contient une observation d'épithélioma pavimenteux tubulé, une observation de « carcinome diffus atypique » et une observation de « carcinome alvéolaire ». MM. Paviot et Gerest publient en 1896 une très belle observation d'épithélioma primitif du thymus. L'observation actuelle, si l'on ne compte que les épithéliomas purs, serait donc, sauf oubli, la septième de cette série. Or tous ces cas d'épithéliomas médiastinaux sont loin d'être semblables les uns aux autres et on peut, nous semble-t-il, les diviser en deux classes :

Tout d'abord les épithéliomas pavimenteux simples, qu'ils soient tubulés ou lobulés; et cette catégorie comprendra le cas de Thiroloix, publié par M. Letulle, le cas de Vermorel et Thiroloix, les observations I et II de la thèse d'Ambrosini.

Absolument différentes sont les observations de MM. Paviot et Gerest et la nôtre, et ces deux cas nous semblent absolument comparables. Les cellules cancéreuses dans les

deux cas ont nettement le caractère épithélial, elles sont dans les deux cas inégales, « inégalité d'une cellule à une autre cellule immédiatement voisine» . « inégalité choquante », suivant le mot expressif de MM. Paviot et Gerest. Le stroma identique dans les deux cas, est abondant, par place conjonctif, par place anhyste, délimitant là des traînées, là des îlots cellulaires. Les vaisseaux sont rares et à parois bien nettes et bien formées dans les deux observations. Enfin les corps sphériques vus par les auteurs de Lyon, constitués par « trois ou quatre cellules emboîtées, accolées, et non imbriquées », « véritables blocs cellulaires polymorphes, à bords mousses, à facettes curvilignes, granuleux à contours peu nets », nous paraissent comparables à ceux que nous avons observés, quoique cependant les corpuscules observés par nous soient constitués par un plus grand nombre de cellules et aient l'aspect plus nettement sphérique que ces corps concentriques observés par MM. Tripier, Paviot et Gerest.

V

Il reste à savoir quelle origine on doit attribuer à ces différentes catégories de tumeurs de la loge thymique. MM. Paviot et Gerest divisent les épithéliomas thymiques en trois catégories : 1° la forme dite sarcomateuse, où les petites cellules rondes ont un caractère épithélioïde peu marqué; 2° les formes à cellules du type malpighien et à globes épidermiques; 3° les formes à corps concentriques (observation de Hahn et Thomas et observation des auteurs).

Cette classification nous paraît devoir être modifiée, de par les rapprochements précédemment établis et de par la notion nouvelle de branchiomes médiastinaux qui sera justifiée plus loin.

Dans une *première catégorie*, il nous semble qu'on pourrait ranger les tumeurs dont nous parlions en premier lieu; elles seront mixtes : lymphosarcomateuses, lymphofibromateuses, fibrosarcomateuses; elles contiendront quelques cellules à type épithélial et ces cellules ou bien ne seront autres que les corpuscules de Hassal (corps sphériques à périphérie

constituée par des cellules volumineuses, à centre formé par de petits éléments), ou bien auront une disposition pseudo-glandulaire. A cette catégorie appartiennent les observations de Eiger, rapportées par Grandhomme, le cas personnel de Grandhomme, l'observation I du mémoire de M. Letulle, l'observation de Hedenius, Hahn et Thomas, celle de Michel Dansac. La *combinaison de ces différents tissus*, « gros argument en faveur de leur origine glandulaire », comme le fait remarquer M. Letulle, l'*existence de corpuscules de Hassal* caractéristiques du thymus, l'*aspect pseudo-glandulaire* enfin signalé d'une façon si particulière par les auteurs, permettent de considérer cette catégorie de tumeurs du médiastin antérieur comme les *tumeurs propres du thymus*. Le thymus ne doit-il pas avoir, comme tout organe ayant des cellules spécifiques, une « tumeur » spécifique, ainsi que le font remarquer MM. Paviot et Gerest? C'est donc à cette catégorie de néoplasmes que nous donnerons le nom créé par Grandhomme de **Thymomes**.

Un *second groupe* serait formé par les tumeurs à épithélioma pavimenteux typique : dans ce groupe entrerait l'observation VII du mémoire de M. Letulle, « tumeur constituée par une charpente fibreuse dense, circonscrivant des alvéoles ou mieux des boyaux remplis de cellules épithéliales. Ces cellules tassées les unes contre les autres ont un protoplasma clair, crénelé sur les bords, avec un noyau très évident et avide de carmin. Ce sont de véritables cellules épithéliales de la couche de Malpighi... Il s'agit, en somme, d'un *épithélioma pavimenteux tout à fait typique* primitivement développé au milieu du tissu cellulo-adipeux du médiastin antérieur et supérieur. » De même l'observation de Vermorel et Thiroloix communiquée à la Société anatomique est celle d'un épithélioma pavimenteux lobulé à globes épidermiques. L'observation I de la thèse d'Ambrosini (personnelle) est celle d'un épithélioma pavimenteux tubulé. L'origine de ces tumeurs est difficile à préciser, sa nature thymique admise par M. Letulle est mise en doute par MM. Paviot et Gerest. On doit se demander, nous semble-t-il, si ces épithéliomas cutanés, ces véritables *tumeurs de la*

peau incluses dans le médiastin, ne pourraient pas s'expliquer par l'enclavement du tégument cutané de l'embryon au moment de la fermeture du thorax, hypothèse défendue, comme on l'a vu, en ce qui concerne le kyste dermoïde, par Lannelongue et Achard ? Ces tumeurs pourraient alors être nommées **épithéliomas cutanés par inclusion**.

Enfin l'explication de la *dernière catégorie* des tumeurs que nous avons essayé de classer attire spécialement notre attention.

Qu'on relise l'excellente étude histologique des épithéliomas branchiaux de la région cervicale dans la thèse de M. Veau et qu'on les compare avec l'étude que nous donnons plus haut de notre tumeur médiastinale et on sera frappé par l'existence de nombreuses ressemblances entre ces deux descriptions.

Les cellules fondamentales des branchiomes malins du cou ont une forme variable : cubiques, rondes, étoilées, cylindriques, etc., elles sont parfois anastomosées par leurs prolongements, leur noyau est volumineux, il a plusieurs nucléoles, leur protoplasma est clair, parfois peu abondant, parfois vacuolaire; le groupement des cellules est variable, en files répandues dans le stroma, ou bien disposées en traînées à réseau plexiforme ou en revêtement continu d'une grande cavité, ou enfin en amas nodulaires. Le stroma conjonctif subit souvent la dégénérescence myxomateuse. Les vaisseaux ont des parois nettes, parfois même hypertrophiées. Enfin, on retrouve dans ces tumeurs des *globes épidermiques* qui (observation IV de M. Veau), offrent la disposition « du globe épidermique inversé » et aussi des *vésicules*, situées en général au centre d'un amas de cellules fondamentales, limitées par une ou plusieurs assises de cellules cylindriques ou cubiques régulièrement ordonnées par rapport au centre de la vésicule qui contient une masse homogène colloïde.

Malgré quelques différences secondaires, ces *tumeurs branchiales* décrites par M. Veau ressemblent singulièrement à la tumeur décrite par MM. Paviot et Gerest et à celle dont nous publions aujourd'hui l'observation. Si bien

que l'on est tenté d'admettre également une origine branchiale pour ces tumeurs médiastinales. L'embryologie ne nous a-t-elle pas démontré qu'il était aussi légitime d'admettre au niveau du médiastin qu'au niveau du cou l'existence de branchiomes bénins et de **branchiomes malins**?

On ne saurait considérer comme close la discussion que nous paraît devoir ouvrir cette tumeur médiastinale à diagnostic difficile, ni comme définitive cette classification des tumeurs épithéliales pures ou mixtes, nées dans le médiastin antérieur. De nouvelles recherches sont nécessaires pour compléter l'étude anatomique et pathogénique des *thymomes*, des *épithéliomas cutanés par inclusion* et des *branchiomes malins* du médiastin antérieur.

BIBLIOGRAPHIE

AMBROSINI. De l'épithélioma du thymus, *Thèse* de Paris, 1894.

BRAULT. Sur le développement des épithéliomas d'origine ectodermique et en particulier sur les modifications des cellules qui les constituent (*Presse médicale*, 1894, n° 28).

BRUCH. Tumeur maligne du médiastin d'origine thymique (*Progrès médical*, 1904, p. 267).

BRUNET. Carcinome branchiogène (*Samm. klin. Vortr.*, Leipzig, 1903, n° 360).

CLERC. Tumeur du médiastin (*Bulletin de la Soc. anat.*, 1897, p. 716).

CRUCHET. Tumeur du médiastin avec oblitération de la veine cave supérieure (*Journal de Médecine de Bordeaux*, 1900, p. 349).

DERVAUX. Tumeurs du médastin d'origine thymique (*Journal des sciences médicales de Lille*, 1902, p. 225).

GRANDHOMME. Tumeurs du médiastin antérieur et leurs rapports avec le thymus, *Thèse* d'Heidelberg, 1900.

HAHN et THOMAS. Du rôle du thymus dans la pathogénie des tumeurs du médiastin (*Arch. génér. de Médecine*, 1879).

HERRENSCHMIDT. Carcinomes parvimenteux du corps thyroïde; interprétation par la théorie des tumeurs d'origine basale. *Thèse*, Paris, 1904.

LANNELONGUE et ACHARD. *Traité des kystes congénitaux*, Paris, 1886.

LEJONNE et PAGNIEZ. Tumeur du médiastin (*Bullet. Société anat.*, 1900, II, p. 678).

LETULLE. Néoplasme primitif du médiastin antérieur (*Semaine médicale*, 18 sept., 1887, p. 355, n° 40).

LETULLE. Thymus et tumeurs malignes primitives du médiastin antérieur (*Archives générales de Médecine*, 1890, t. II, p. 641).

LOCHTE. Zur Kentniss des epitheloïdes Umwandlung der Thymus (*Centralbl. der Pathol.*, 1899, p. 1).

LORAIN. Lymphadénome du médiastin antérieur (*Société anatomique*, 1904, p. 257).

Ludwig. Sur un cas de tumeur du médiastin. *Thèse*, Munich, 1900.
Marfan. Kyste dermoïde du médiastin antérieur (*Gaz. hebd.*, 1891).
Nordmann. Tumeurs du médiastin (*Lyon médical*, 1905, p. 294).
Paviot et Gerest. Un cas d'épithélioma primitif du thymus; valeur des corps concentriques pour le diagnostic étiologique (*Archives de médecine expérimentale*, 1896, p. 606).
Rendu. Des tumeurs du médiastin (*Arch. gén. de Méd.*, 1875).
Richard. Ueber die Geschwuelste der Kiemenfalten (*Beitr. z. klin. Chir.*, 1888, III, 165)
Seidel. Les tumeurs du thymus. *Thèse* de Leipzig, 1902.
Spillmann. Tumeurs du médiastin, Nancy, 1905, p. 56.
Victor Veau. Étude de l'épithélioma branchial du cou (branchiome malin de la région cervicale). *Thèse* de Paris, 1901.
Vermorel et Thiroloix. Épithelioma pavimenteux lobulé du thymus (*Société anatomique*, 1894, p. 702).
Volkmann. Das tiefe branchiogene, Halscarcinom (*Centr. f. Chir.*, 28 janv., 1882, p. 49).
Zicas. Contribution à l'étude des épithéliomas branchiaux. *Thèse*, Paris, 1903.

V

LÉSIONS DES GLANDES VASCULAIRES SANGUINES

DANS DEUX CAS DE SCLÉRODERMIE GÉNÉRALISÉE

PAR MM.

Louis ALQUIER et **Paul TOUCHARD**

Chef des travaux anatomiques à la Clinique des maladies nerveuses.

Ancien interne des hôpitaux.

Des recherches récentes que nous avons entreprises sur la sclérodermie généralisée [1] nous ont conduit à nous demander quelle part prenaient dans l'évolution de l'affection les glandes vasculaires sanguines. Ces glandes participent-elles au processus général de sclérose que l'on observe dans cette maladie ? Leurs lésions, si elles existent, sont-elles toujours identiques ? Enfin, ces lésions sont-elles primitives et commandent-elles le processus sclérogène ultérieur ou bien, au contraire, sont-elles dues elles-mêmes à la pan-sclérose qui frappe aussi bien la peau que les viscères, les muscles que les articulations ?

C'est pour répondre à ces questions que nous avons étudié les lésions présentées par les glandes vasculaires sanguines dans deux cas de sclérodermie dont l'observation clinique a été relatée dans un travail antérieur.

1. Raymond et Alquier. Deux autopsies de sclérodermie (*Société médicale des hôpitaux*, 1904). — L. Alquier et P. Touchard. Les lésions vasculaires et péri-vasculaires de la sclérodermie (*Soc. de biologie*, 1905). — P. Touchard. Recherches anatomo-cliniques sur la sclérodermie généralisée. *Thèse*, Paris, 1906.

Le premier cas concerne un homme de 40 ans qui était entré à la Salpêtrière en octobre 1904.

L'affection avait débuté en 1900 par un sentiment de lassitude générale et des phénomènes articulaires : ceux-ci consistaient en une sensation de raideur des cous-de-pied et des genoux. Très rapidement, apparut de la sclérodermie de la face. A part une prédisposition marquée aux engelures pendant de longues années avant le début de l'affection, on n'observa jamais de phénomènes nets de maladie de Raynaud, pas plus aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs. Lorsque nous examinâmes le malade pour la première fois, la sclérodermie avait atteint la presque totalité du tégument, face, membres, tronc. Seule la peau du cou, des régions inguinales, des bourses, de la moitié gauche de l'abdomen jusqu'à l'ombilic et sur le dos, des régions scapulaires et interscapulaires ont conservé une souplesse et une finesse à peu près normales. Au niveau des membres, la sclérodermie atteint son maximum aux extrémités. En outre, il existe une ankylose complète des articulations, des cous-de-pied, des genoux, des épaules, des coudes, des poignets et surtout des doigts et des orteils. L'ankylose de ces articulations est absolue et ne permet pas le moindre mouvement des différents segments l'un sur l'autre.

Vers le milieu de janvier 1906, le malade commença à présenter une élévation de température d'abord légère, qui en quelques jours se traduisit par de grandes oscillations irrégulières. L'état général était mauvais. Ce ne fut qu'au bout de quelques jours que des symptômes plus précis permirent de penser qu'il s'agissait de suppuration du côté du foie. Une intervention chirurgicale montra le réalité de ce diagnostic. On se trouva en présence d'une angiocholite suppurée avec cholécystite et abcès multiples, disséminés dans le foie. Les lésions étaient trop disséminées et l'état général du malade trop profondément atteint pour qu'une intervention de ce genre pût donner le moindre résultat thérapeutique. Le malade mourut quelques jours après l'intervention. Retenons qu'au moment de sa mort le malade faisait depuis plus de dix jours une suppuration hépatique considérable.

A l'autopsie on constate d'abord l'étendue des lésions hépatiques qui ont déterminé la mort; le foie est en certains points, surtout à sa partie moyenne, transformé en une véritable éponge dont les mailles sont remplies de pus. Le péritoine hépatique présente des fausses membranes qui ont déjà déterminé des adhérences avec les organes voisins, particulièrement avec le méso-côlon transverse.

Dans l'examen général des viscères, ce qui domine et frappe tout d'abord, c'est une congestion générale. Les poumons, les reins sont très hyperhémiés. La muqueuse de l'estomac présente même des taches ecchymotiques nombreuses. L'estomac contient une petite quantité de sang.

L'examen histologique précise encore ces lésions. Dans le poumon

les vaisseaux et les capillaires sont gorgés de sang; les lobules pulmonaires sont par places remplis d'un magma fibrineux qui contient outre des éléments sanguins des débris d'épithélium pulmonaire. En outre tout le tissu de soutien est infiltré de petites cellules rondes d'aspect embryonnaire. En somme, congestion généralisée, hypostase et quelques foyers de broncho-pneumonie lobulaire. L'examen microscopique pas plus que l'examen macroscopique ne nous ont fait découvrir de foyer tuberculeux ancien ou en évolution.

Les lésions des reins, (qui étaient gros, mous et rouges) présentent beaucoup d'analogie avec celles du poumon ; il s'agit ici d'une néphrite aiguë congestive telle qu'on la rencontre au cours des infections. Quelques suffusions sanguines dans les glomérules ou dans les interstices des tubuli contorti, infiltration cellulaire très marquée des tubes et des glomérules. Les cellules épithéliales des tubes sont moins nettes que normalement, la partie qui regarde la lumière du tube est irrégulière, déchiquetée ou boursouflée.

Ces lésions sont donc sous la dépendance de l'infection générale à laquelle a succombé le malade. Peut-être masquent-elles des lésions plus anciennes; l'examen histologique ne nous permet pas de le dire.

La muqueuse gastrique, avons-nous dit, était congestionnée et présentait par places des ecchymoses. Mais ici l'examen histologique montre nettement que ces lésions se sont surajoutées à des lésions plus anciennes, caractérisées surtout par une sclérose très abondante distribuée surtout autour des vaisseaux.

Le corps thyroïde présente une coloration grisâtre, il ne semble pas à première vue notablement diminué de volume. Néanmoins, la totalité de la glande ne pèse que 20 grammes, ce qui est un peu inférieur à la normale. A la palpation, la consistance semble un peu plus dure que normalement.

L'examen histologique montre que la lésion capitale est une sclérose considérable du tissu interstitiel. Cette sclérose n'est pas disséminée au hasard, elle est nettement systématisée autour des vaisseaux. Déjà sur les vaisseaux thyroïdiens qui rampent le long du corps thyroïde avant de pénétrer la substance, cette sclérose est des plus manifestes. Dans les points où la veine et l'artère thyroïdiennes sont accolées l'une à l'autre, la sclérose forme un anneau compact, dont l'épaisseur est presque égale au calibre de l'artère. Il s'ensuit que le groupe vasculaire (artère et veine) entouré de son anneau de sclérose présente un diamètre presque triple de celui qu'il serait dans un cas normal. Lorsque les vaisseaux pénètrent dans la glande, ils sont accompagnés par leur manchon scléreux qui suit toutes les ramifications du vaisseau, formant de longues bandes qui sillonnent la substance glandulaire. On peut suivre ainsi les anastomoses vasculaires : les différentes bandes scléreuses finissent par se rencontrer, se fusionner, délimitant ainsi des logettes de dimensions différentes contenant les veinules thyroï-

diennes et rappelant assez grossièrement l'aspect de certains foies cirrhotiques.

La sclérose prédomine surtout sur le tissu périvasculaire composé de larges trousseaux fibreux dans l'interstice desquels on voit quelques cellules allongées, présentant deux extrémités effilées. Lorsqu'on coupe une artériole perpendiculairement à son axe, il est facile de voir que ces cellules effilées sont surtout nombreuses autour du vaisseau autour duquel elles se disposent en anneaux concentriques. Elles deviennent plus rares et plus disséminées à mesure que l'on s'éloigne du vaisseau. Nous avions déjà signalé cette disposition dans les vaisseaux de la peau, lors d'un travail antérieur. La sclérose n'est pas seulement péri-vasculaire, les tuniques artérielles externe et moyenne participent à la sclérose; elles présentent un épaississement très notable. La tunique interne reste à peu près intacte. Ajoutons que, même lorsque la sclérose est considérable, il est toujours facile de voir la lumière du vaisseau qui en occupe le centre et qu'à aucun endroit nous n'avons observé d'oblitération artérielle complète. Les lymphatiques sont peu visibles et en tous cas ne contiennent pas de colloïde.

Les vésicules thyroïdiennes sont petites. Nulle part on n'en trouve d'hypertrophiées. La substance colloïde est dense, rétractée dans toutes les vésicules, normale. La paroi des vésicules est formée d'une seule rangée de cellules d'aspect normal et ne contenant pas de colloïde.

Enfin dans les interstices des vésicules, on voit des éléments embryonnaires jeunes, des leucocytes évadés des vaisseaux et infiltrant la totalité des espaces intervésiculaires. Ces éléments traduisent un état d'infection de la glande analogue à celui que l'on constate dans les autres organes.

L'état des deux glandes surrénales varie assez notablement suivant que l'on considère la glande droite ou la glande gauche : tandis que celle-ci semblait avoir à l'examen à l'œil nu un volume et une consistance normales, la droite au contraire est considérablement aplatie dans le sens antéro-postérieur, d'une consistance mollasse. Par l'examen histologique, on voit que cette atrophie porte également sur les deux substances médullaire et corticale. La substance médullaire a presque complètement disparu en certains points. Dans ceux où elle est encore visible, on y rencontre des tractus fibreux dans lesquels sont disséminées quelques cellules embryonnaires. Quant à la substance corticale elle est méconnaissable. Les cordons normaux ont disparu, et il ne reste rien de la topographie habituelle des cellules glandulaires : des faisceaux scléreux surtout volumineux au pourtour des vaisseaux et au niveau de la capsule fibreuse de la glande ont pénétré le parenchyme et disloqué complètement la disposition habituelle de ses cellules.

Ces cellules elles-mêmes sont très diminuées de nombre : leur protoplasma est très raréfié, le plus grand nombre ne possède qu'un mince liséré protoplasmique autour du noyau. La zone des spongiocytes ne

présente que de très rares vacuoles; enfin on note une absence complète de pigment.

Toutes ces lésions sont extrêmement variables d'un point à un autre. L'aspect anatomique varie encore pour une autre raison : c'est que la glande est complètement infiltrée de petites cellules rondes, non différenciées, qui traduisent une infection récente surtout marquée à la périphérie de la glande.

Il est vraisemblable que cette infection se soit propagée directement du foie suppuré à la capsule surrénale sous-jacente.

Ces lésions d'infection sont en effet beaucoup moins marquées sur la surrénale gauche; — beaucoup moins également les lésions scléreuses. Ici la couche corticale non seulement ne présente pas d'atrophie, mais serait peut-être un peu plus développée que normalement. Il existe une sclérose péri-capsulaire et péri-vasculaire avec prolongements dans la substance glandulaire. Mais cette sclérose est loin de présenter l'intensité de celle que l'on constate sur la surrénale droite, — elle s'insinue en suivant les vaisseaux entre les travées cellulaires, mais modifie peu la structure générale de la glande. Les cellules profondes contiennent des pigments en quantité normale. Les cellules superficielles sont très peu vacuolisées. La substance médullaire par contre présente de nombreux éléments en état de régression à noyau volumineux mal colorable, à protoplasma clair.

Dans les deux glandes, on voit en certains points des cellules de la couche corticale disposées circulairement sur une seule rangée. Le centre de la figure ainsi formée est libre et rappelle l'aspect de la lumière d'un tube glandulaire analogue aux tubuli contorti du rein par exemple. Nous nous sommes demandé s'il ne s'agissait pas d'adénomes de compensation. Nous avons abandonné cette hypothèse. Les cellules qui forment le pourtour de ces éléments sont en effet des éléments nettement en état de régression et d'hypofonction. La cavité centrale est due justement à cette rétraction vers leur base de cellules en voie de régression.

C'est encore l'association d'infection et de sclérose qu'il faut noter au niveau de l'hypophyse. La sclérose est uniquement périphérique et ne pénètre pas dans la glande. Les traces de réaction à l'infection sont légères. Mais on y voit de très nombreuses cellules éosinophiles remplies de matière colloïde. Les cellules basophiles sont rares.

Les testicules sont le siège d'une sclérose évidente. Les tubes séminifères présentent une seule rangée de cellules à noyau volumineux, régulières, très allongées. On n'y voit point de spermatozoïdes.

Les interstices des tubes sont le siège d'une sclérose de moyenne intensité qui ne permet pas de distinguer nettement les éléments de la glande interstitielle.

Le thymus enfin présente des traces d'infection subaiguë. On n'y distingue que des amas lymphoïdes bien développés, bourrés de lymphocytes.

La moelle osseuse du fémur enfin présente une réaction analogue à celle que l'on rencontre toujours dans cet organe au cours des suppurations.

***

Le second des cas que nous avons étudiés concerne une femme de 53 ans. Cette malade présentait des antécédents personnels de tuberculose nette : une hémoptysie à 26 ans. une pleurésie à 32. C'est vers l'âge de 50 ans que l'affection débuta par des phénomènes de maladie de Reynaud. La sclérodermie s'installa progressivement à partir de cette époque et envahit les mains, les avant-bras, les épaules, la face, le cou. La peau des membres inférieurs et de la région abdominale a conservé sa souplesse, mais présente une hyperpigmentation qui est également manifeste sur les régions atteintes par la sclérodermie.

Il existe en outre de la raideur avec déformation des articulations du cou-de-pied, des genoux, des coudes, des épaules. Les phalanges se fléchissent avec la plus grande difficulté.

La malade présentait depuis fort longtemps des lésions discrètes, mais non douteuses de tuberculose pulmonaire. En l'espace d'un mois, la fièvre s'alluma, les signes stéthoscopiques montrèrent un ramollissement rapide de tout le sommet gauche et la malade mourut à 56 ans.

L'autopsie fit voir que le tiers supérieur du poumon était le siège d'une infiltration tuberculeuse avec cavité de la dimension d'une noisette. Des adhérences rattachaient le sommet au thorax. En outre les deux bases présentaient des lésions de congestion et d'œdème pulmonaires.

A part cette tuberculose pulmonaire, les plus grosses lésions sont celles qui siègent au niveau du rein. L'examen microscopique montrait déjà l'adhérence de la capsule au parenchyme. Les reins toutefois ne semblaient pas très diminués de volume. L'examen anatomique précisait la nature des lésions et montrait une sclérose de moyenne intensité, diffuse, avec atrophie des glomérules et de l'épithélium rénal. Les vaisseaux sont congestionnés ; et on remarque quelques points où de petites hémorrhagies microscopiques se sont produites dans les interstices qui séparent les tubes contournés les uns des autres. Beaucoup de ces tubes surtout vers la périphérie de la glande sont dilatés par un gros cylindre colloïde. L'atrophie glomérulaire est variable de l'un de ces éléments à l'autre ; un grand nombre sont réduits à l'état d'un simple nodule fibreux.

Le foie est le siège d'une légère sclérose diffuse intralobulaire. Il existe une congestion péri-sus-hépatique des plus nettes.

Quant au corps thyroïde, il est loin de présenter les lésions considérables que nous avons trouvées dans le cas précédent. Il n'existe ici qu'une sclérose légère péricapsulaire et périvasculaire. Elle s'insinue

entre les vésicules, ne détermine aucune transformation dans la structure habituelle de la glande. La substance colloïdale est normale. Les cellules qui tapissent les vésicules sont moins nombreuses, plus espacées et moins hautes que normalement. Quelques vésicules sont en état d'hypertrophie simple. Quant aux parathyroïdes elles ne présentent aucune trace de sclérose. Leurs cellules sont volumineuses, à protoplasma clair, finement réticulé, à petit noyau. Par places, en de rares points, on trouve, dans et entre les cellules, de petits amas irréguliers de substance amorphe se colorant par l'hématéine et l'éosine. Les noyaux sont petits, clairs, sans trace de division nulle part. Les cellules sont disposées par trabécules irrégulières, renflées. La majeure partie de la glande présente l'aspect compact.

C'est encore de la sclérose que nous constatons au niveau des capsules surrénales, mais à un degré beaucoup moins intense que dans le cas précédent. Ici encore c'est autour des vaisseaux et au niveau de la capsule fibreuse que la sclérose est le plus accentuée. Dans l'intérieur du parenchyme, les travées fibreuses s'insinuent bien entre les cellules nobles de la glande, mais ne déterminent pas de transformation profonde de la topographie générale de l'organe. En certains points de la substance corticale, on remarque des amas de spongiocytes volumineux à grosses vacuoles, plus ou moins nettement isolés par une capsule fibreuse du reste de la glande. L'aspect de ces figures est celui auquel on a donné le nom d'adénome des capsules surrénales et qu'il est si fréquent de constater au cours des néphrites chroniques. Dans le reste de la glande, la zone pigmentée, fasciculée et réticulée présente de nombreuses vacuoles. Le pigment est peu dense.

La substance médullaire a conservé son aspect normal. Les cellules y sont moins volumineuses que dans le cas précédent. Elles présentent un noyau net, non dégénéré.

L'hypophyse n'est nullement sclérosée. Les cellules principales cyanophiles sont beaucoup plus nombreuses que normalement. Par contre, les éléments éosinophiles sont rares.

Quant au pancréas, il est encore le siège d'une sclérose présentant les mêmes caractères que dans les autres organes où nous l'avons rencontrée, c'est-à-dire périvasculaire et accompagnant les vaisseaux dans leur trajet intra-glandulaire. Les îlots de Langerhans sont beaucoup plus volumineux que normalement. Les cellules qui les composent sont également plus volumineuses et plus claires que l'on n'a coutume de les observer.

Enfin, comme dans le cas précédent, nous n'avons observé aucune lésion spéciale du système nerveux.

Telles sont les lésions que nous avons pu constater dans les deux cas.

Essayons maintenant de résumer les notions que nous pouvons en retenir.

Et tout d'abord on ne peut pas ne pas être frappé de la diversité des lésions observées dans les deux cas. Dans le premier cas, laissant de côté les lésions d'infection que l'on retrouve dans tous les organes, deux ordres de faits sont à retenir : d'une part, la sclérose qui frappe les surrénales, la thyroïde, le testicule d'une façon extrêmement énergique, l'hypophyse un peu moins fortement; d'autre part, les lésions des éléments nobles eux-mêmes de ces organes. Pour la surrénale, le ratatinement des cellules, l'absence de vacuoles au niveau de la zone des spongiocytes, l'absence complète de pigment permettant de considérer cet organe comme en état d'hypofonction nette. Pour le corps thyroïde l'état dense de la colloïde, les petites dimensions et l'aspect ratatiné des vésicules, l'absence de vésicules hypertrophiées, la hauteur de l'épithélium vésiculaire nous conduisent encore à affirmer l'hypofonction de la glande; il en est de même enfin pour la fonction spermatogénétique du testicule. En ce qui concerne l'hypophyse, rien ne nous permet de dire qu'il y ait des troubles quantitatifs ou qualitatifs marqués de la fonction de cet organe. Dans le second cas, au contraire, à part une sclérose légère de tous les organes (qui est loin de présenter l'intensité du cas précédent), les lésions des éléments nobles ne sont nullement comparables. Au lieu d'être en hypofonction, la surrénale présente ces formations histologiques que l'on a décrites sous le nom d'adénomes et qui sont considérées actuellement comme un témoin de l'hyperfonction de l'organe; ceci n'a du reste rien qui puisse nous étonner après avoir constaté la néphrite chronique dont était atteinte la malade. Le corps thyroïde semble n'être point troublé dans son fonctionnement.

Seule l'hypophyse très légèrement scléreuse présente une augmentation des cellules principales et une légère diminution des éosinophiles, ce qui semble indiquer un léger hypo-fonctionnement.

Ce qui fait la particularité de ce cas, c'est qu'ayant rencontré une parathyroïde, nous y avons trouvé le même

aspect que détermine chez le chien dans les glandules laissées en place l'ablation d'une ou de plusieurs d'entre elles. Les îlots de Langerhans du pancréas renferment eux aussi des cellules beaucoup plus volumineuses que normalement. On est frappé d'une certaine ressemblance d'aspect entre ces éléments et les cellules parathyroïdiennes.

En somme, ni dans la surrénale, ni dans la thyroïde, ni dans l'hypophyse, nous ne trouvons de lésions comparables dans les deux cas.

Après avoir constaté les dissemblances, insistons toutefois maintenant sur les ressemblances qui existent non seulement entre ces deux cas, mais encore entre ceux-ci et ceux que nous avons déjà eu l'occasion d'étudier antérieurement.

Et d'abord, dans tous ces cas, on trouve partout une sclérose à début, à prédominance, à topographie nettement périvasculaire. Quel que soit l'organe considéré, peau, muscles, viscères, glandes, c'est toujours autour des vaisseaux que débute la lésion et qu'elle reste le plus intense. Si les lésions sont peu accentuées, la sclérose peut être cantonnée uniquement autour du vaisseau. Si les lésions progressent et envahissent les éléments nobles des organes, c'est encore autour des vaisseaux que la sclérose est le plus marquée.

Les glandes vasculaires sanguines n'échappent pas à cette loi de distribution périvasculaire de la sclérose. Le processus scléreux est le même que dans les autres organes. D'abord, sclérose périvasculaire, puis secondairement altérations des éléments nobles. La différence d'aspect des lésions histologiques dans nos deux cas tient uniquement à ce qu'ils représentent deux stades différents du processus de sclérose ; dans le second cas, sclérose périvasculaire de moyenne intensité, altérations parenchymateuses minimes. Dans le premier cas, sclérose périvasculaire intense, lésions parenchymateuses marquées. Que l'on veuille bien remarquer que nous n'avons pas constaté d'oblitérations artérielles dans ce processus de sclérose périvasculaire. Ce n'est donc pas l'ischémie seule qui est la cause des lésions

parenchymateuses. Un même agent sclérosant frappe d'abord les régions contiguës aux vaisseaux, puis s'étend ensuite aux éléments parenchymateux des différents organes.

Nous pouvons donc tirer une première conclusion de ces faits, c'est l'unité du processus de sclérose de la sclérodermie généralisée. Il ne s'agit pas seulement de sclérodermie : il s'agit d'une pan-sclérose à laquelle n'échappe aucun organe de l'économie. Les glandes vasculaires sanguines sont frappées d'une manière absolument identique à celle dont sont atteints les autres tissus. Rien ne permet de dire que leurs lésions soient primitives.

Mais une seconde conclusion doit également être tirée de ces constatations : les glandes vasculaires sanguines n'échappant pas au processus de sclérose qui aboutit en fin de compte à la suppression ou tout au moins à la diminution fonctionnelle de la glande, on conçoit que, au fur et à mesure des progrès de la maladie, de nouveaux symptômes apparaissent, liés ceux-là aux altérations des glandes vasculaires sanguines. On comprend ainsi d'une part les associations si fréquentes des syndromes que l'on considère aujourd'hui comme liés à l'altération de ces glandes (nous avons attiré l'attention sur ces associations dans un travail antérieur); d'autre part, le bénéfice réel que peuvent dans certains cas tirer les malades d'un traitement opothérapique.

VI

SUR L'ORIGINE MYÉLOGÈNE DE LA POLYCYTHÉMIE VRAIE

PAR

M. **Richard BLUMENTHAL** (de Bruxelles).

Il y a peu de temps paraissait dans ces *Archives* un travail très intéressant, relatif à cette question, de MM. Ambard et Fiessinger. Malheureusement, les organes hématopoiétiques ne purent être examinés.

J'ai eu l'occasion, en 1905, d'étudier un cas de l'espèce, avec autopsie complète à l'appui. C'est la première fois qu'un cas exempt de lésions secondaires permit une étude approfondie : il me conduisit à préciser la pathogénie de l'affection[1].

Il s'agissait d'une femme de trente et un ans, qui, depuis l'âge de deux ans, souffrait d'accès de dyspnée paroxystiques, accompagnés de céphalée intense et suivis d'une expectoration abondante. Après un état stationnaire de l'affection pendant dix-neuf ans environ, un affaiblissement progressif sans amaigrissement se produisit, les yeux proéminèrent, la marche devint pénible, une torpeur mentale s'institua. Les accès de dyspnée se rapprochèrent, la céphalalgie devint continuelle, des selles sanglantes et des

1. Richard BLUMENTHAL. Un cas de polycythémie myélogène (*Bulletin de l'Acad. royale de Méd. de Belgique*, 1905.) Une communication préliminaire avait paru au *Journal médical*, même année. C'est ce travail seul, publié encore du vivant de la malade, qui se trouve cité par MM. Ambard et Fiessinger.

métrorragies profuses apparurent, en l'absence de toute lésion organique décelable à l'examen clinique.

L'examen du sang, contrôlé à diverses reprises, donne la composition suivante : Hémoglobine 110 p. 100 (Gowers). Densité, 1.065 (Hammerschlag). Globules rouges, 11.450.000; globules blancs, 16.300; valeur globulaire, 0.87; plaques colorées : myélocytes basophiles à fines granulations métachromatiques[1], 8 p. 100; myélocytes basophiles à granulations de Mastzellen, 1 p. 100; myélocytes neutrophiles, 36 p. 100; myélocytes éosinophiles 0 p. 100; polynucléaires neutrophiles, 48 p. 100; polynucléaires éosinophiles, 5 p. 100; polynucléaires Mastzellen, 0 p. 100; petits lymphocytes, 2 p. 100; grands lymphocytes, 0 p. 100.

Il existe des myélocytes géants et nains.

Parmi les globules rouges, il y a des microcytes. Pas de mégalocytes ni d'érythroblastes. Pas de polychromatophilie ni de poikilocytose.

Il n'entre nullement dans nos intentions de relater ici les différentes particularités du cas, que nous avons traitées dans notre mémoire à l'Académie (échanges, évolution du cas, traitement médicamenteux et opothérapique). Nous voudrions cependant insister sur quelques points spéciaux.

C'est d'abord la précocité de l'affection. La maladie existait déjà à l'âge de deux ans, c'est chose avérée. Mais il y a tout lieu de croire que nous nous trouvons en présence d'une affection congénitale, qui a évolué lentement, mais a néanmoins miné suffisamment l'organisme pour le terrasser en pleine maturité : la malade est morte à l'âge de trente et un ans, dans un accès de dyspnée.

Il faut noter ensuite l'absence complète de toute augmentation de volume de la rate, caractère déjà décelé à l'examen clinique et que l'autopsie est venue confirmer.

1. Il s'agit de myélocytes tout jeunes, qui se trouvent à la base des leucocytes granulés. Nous ne pouvons insister ici sur leur signification, que l'on trouvera exposée dans notre travail : Recherches expérimentales sur la genèse des cellules sanguines et les modifications fonctionnelles des organes hématopoiétiques (*Ann. de la Soc. roy. des Sc. méd. et nat.* et *Arch. intern. de Physiol.*, 1904. Travail couronné par la Société des Sciences (1904) et le gouvernement belge (1905, Concours des bourses de voyage).

Il y a lieu de signaler enfin l'aspect tout particulier de la malade. Les yeux étaient proéminents, violemment injectés[1], presque dénués d'expression. C'était, à s'y méprendre, le facies basedowien, avec une cyanose énorme en plus. Hâtons-nous de dire que le diagnostic différentiel, appuyé également sur des examens de sang comparatifs, a permis d'écarter complètement cette dernière affection.

Voici les données de l'autopsie[2] :

Adhérences fibreuses à la plèvre droite; ganglions du hile des poumons très volumineux, de teinte rouge-brun foncé, de consistance ferme; broncho-pneumonie du lobe inférieur du poumon gauche.

Cœur. — 390 grammes. 10 1/2 × 10 × 6 centimètres. Pas de lésions. Hypertrophie du myocarde. Quelques petites plaques d'athérome à l'origine et à la crosse de l'aorte.

Foie. — Capsule épaissie par places.

Rate. — De volume normal. Parenchyme congestionné, consistance ferme. 11,5 × 6,2 × 3 centimètres.

Reins. — Normaux.

Encéphale. — A l'ouverture du crâne, on constate que les vaisseaux dure-mériens proéminent en relief. Ils sont gorgés de sang et dessinent des arborisations turgescentes à la surface de la dure-mère. Le long du sinus longitudinal supérieur existe une rangée bilatérale de varicosités, disposées en deux chaînes de varices arrondies (emplacement des lacs veineux), dont les plus grandes atteignent un demi-centimètre de diamètre.

Les méninges ne renferment pas de liquide. Les veines de l'arachnoïde sont volumineuses et gorgées de sang; toutes les ramifications vasculaires sont beaucoup plus apparentes que normalement.

Utérus, trompes, glande thyroïde, normaux.

Ganglions mésentériques un peu augmentés de volume, gorgés de sang.

Examen microscopique. — Les différents organes, dont chacun était représenté par deux fragments, fixés l'un au liquide de Bouin, et l'autre au formol à 10 p. 100, ont été inclus dans la paraffine. Les résultats que nous avons obtenus ont été les suivants :

Poumon : Hyperémie marquée. Les septa alvéolaires présentent des capillaires ectasiés. Autour des canaux alvéolaires, congestion considérable, ayant abouti par endroits à de l'extravasation de sang, qui obstrue les alvéoles. Les lésions broncho-pneumoniques observées

1. Les veines du fond de l'œil étaient tortueuses et gorgées de sang.

2. Dans l'examen macroscopique, nous ne transcrirons que les constatations pathologiques.

macroscopiquement correspondent à de la broncho-pneumonie croupale; l'exsudat leucocytaire est entremêlé d'un grand nombre de globules rouges et d'un réseau fibreux très net.

Foie : La capsule est épaissie d'une façon générale; elle présente, par endroits, des épaississements notables, qui proéminent vers l'intérieur de l'organe, et refoulent le parenchyme. Le tissu conjonctif périportal est accru, et dessine nettement les lobules hépatiques.

Il y a une dégénérescence graisseuse modérée du parenchyme; les travées de cellules hépatiques paraissent légèrement atrophiques; elles sont comprimées par la dilatation, énorme relativement, des capillaires intralobulaires. Ceux-ci sont gorgés de globules rouges, à l'exclusion presque complète des leucocytes.

Il existe de l'hyperémie, mais la congestion est surtout manifeste dans les voies de retour : stase.

Rein : Hyperémie marquée. Dilatation des vaisseaux droits, et surtout du réseau arciforme. Les vaisseaux atteignent le calibre des canalicules rénaux. Pas de lésion du parenchyme.

Utérus : Musculature normale. Hyperémie. Pas de lésions.

Capsule surrénale : Normale. Congestion modérée, principalement passive : stase au niveau de la zone médullaire.

Pancréas : Pas de lésions.

Région rétrosternale : à l'emplacement du thymus, il existe une masse de tissu gélatineux, qui est constituée par du tissu conjonctif embryonnaire, d'aspect myxomateux, sillonné par des vaisseaux ectasiés.

Rate : Elle est peu modifiée. Les corpuscules de Malpighi ont une dimension légèrement au-dessous de la normale. La pulpe splénique est prépondérante, gorgée de globules rouges. La congestion passive prédomine. Les frottis en lamelles renseignent, pour toute modification, une teneur normale en globules rouges; il n'y a pas de myélocytes; les polynucléaires sont extrêmement rares.

Ganglions lymphatiques : a) *mésentériques :* la racine du mésentère ne présente pas de ganglions apparents, mais ceux-ci existent, disséminés dans les feuillets mésentériques. Ils ne sont pas plus nombreux que d'habitude, mais leur volume est accru. Ils mesurent jusqu'à $1^{cm},5$ de diamètre. A la coupe, ils ont une teinte saumon; leur consistance est ferme.

L'examen microscopique démontre l'épaississement de la capsule, qui envoie à l'intérieur de l'organe des travées fibreuses aussi développées que dans une rate normale. Le tissu lui-même est vascularisé à l'extrême. Alors que le ganglion normal ne contient que des artérioles de calibre minime, contenues dans les travées, il en existe ici une multitude; elles sont très volumineuses, disséminées dans le parenchyme même de l'organe. De plus, le territoire des sinus lymphatiques charrie des globules rouges. Les follicules clos sont en pleine activité, puis-

qu'ils sont plus développés que normalement, et qu'ils débordent dans les sinus lymphatiques.

Des frottis en lamelles ont été fixés à sec à l'alcool absolu, et à l'état humide par le liquide de Bouin, et colorés les uns au triacide et à l'éosine bleu régressif, les autres à l'ématoxyline Ehrlich, éosine. Leur étude a montré que la composition cytologique du ganglion est restée normale, à part l'existence de nombreux globules rouges : il n'y a que de petits et grands lymphocytes, ainsi que de très rares polynucléaires neutrophiles.

Au total, il s'agit d'un organe dont la charpente fibreuse s'est consolidée, dont le tissu s'est abondamment vascularisé et congestionné, et où l'appareil lympatique est en plein fonctionnement.

b) *Du hile du poumon :* L'adénopathie trachéo-bronchique est remarquable. Certains ganglions atteignent 5 à 6 centimètres de longueur, sur 1 centimètre d'épaisseur. Leur section est d'un brun violacé, et a l'aspect grené du velours. A l'examen microscopique, mêmes phénomènes que plus haut, avec, en plus, dépôt abondant de pigment dans les follicules clos.

Hypophyse : Elle est de volume normal. Appareil de soutènement hypertrophique. Vascularisation et congestion de la partie épithéliale très intenses. Absence de cellules chromophiles. La partie nerveuse n'a pas changé d'aspect ; sa vascularisation ne dépasse pas la normale.

Au niveau du pédicule, turgescence considérable des vaisseaux. Il y existe un foyer hémorrhagique proéminent du côté du parenchyme glandulaire, et le comprimant légèrement.

Corps thyroïde : Il est remarquable par le minime développement du tissu conjonctif. Celui-ci s'esquisse à peine entre les follicules. Les follicules comblés par l'épithélium glandulaire sont peu nombreux, presque tous contiennent de la substance colloïde ; certains sont distendus.

L'épithélium de tous les follicules, qui contiennent de la mucine, est aplati contre la membrane basale, et de nombreuses cellules épithéliales, desquamées, parsèment parfois la substance colloïde. Il n'y a nulle part d'infiltration leucocytaire. Les capillaires interfolliculaires forment à ceux-ci une couronne ininterrompue, distendue de globules rouges.

Moelle osseuse : La moelle osseuse qui a servi à l'examen provient de la diaphyse humérale. Elle est abondante, succulente, rouge, analogue à de la moelle fœtale. Les os plats, tels le sternum et la clavicule, contiennent également une moelle rouge plus abondante que normalement.

a) *Coupes :* Elles montrent que l'organe est en plèine hématopoïèse. Les aréoles graisseuses se font rares, relativement à la normale. Le tissu a un aspect embryonnaire, par suite de la pléthore cellulaire. La vascularisation est excessive ; alors qu'une moelle normale contient

avait reconnu avec tant de sagacité? Ou bien ne constituerait-elle qu'un simple accident, d'ordre mécanique pour ainsi dire, dû à une insuffisance du cœur à propulser cette masse énorme de liquide visqueux? Dans notre cas, la pléthore sanguine, la stase étaient généralisées à tous les viscères, et pourtant la rate n'était nullement turgescente ni augmentée de volume.

Nous nous sommes trouvés, croyons-nous, devant un cas très pur, spécialement favorable pour y déceler la pathogénie de l'affection. Sans doute, une étude hématologique et anatomo-pathologique approfondie permettra-t-elle de recueillir des observations plus nombreuses de même ordre. Dans des recherches entreprises actuellement, nous avons essayé d'élucider la part d'activité de la rate et des ganglions lymphatiques au cours des maladies du sang, et nous avons pu recueillir dès maintenant des éléments intéressants au point de vue de l'affection qui nous occupe. Nous les publierons en temps utile; ils nous ont confirmé dans l'idée que la polyglobulie vraie peut être due à des causes diverses, que les fonctions de la rate y sont sujettes à variations, et qu'il n'est pas impossible que les cas analogues à celui que nous avons décrit soient destinés à former une classe à part. C'est ce que l'avenir dira.

VII

CONTRIBUTION A L'ÉTIOLOGIE DU PITYRIASIS RUBRA HEBRAE, DU PEMPHIGUS FOLIACEUS ET DE LA DERMATITE HERPÉTIFORME DE DUHRING

PAR

M. BOGOLEPOFF
Chef de laboratoire à la Clinique de dermatologie.

(TRAVAIL DE LA CLINIQUE DE DERMATOLOGIE DU PROFESSEUR E. S. OBRASTZOFF A TOMSK, SIBÉRIE)

Mon étude porte sur quatre cas de maladies de la peau assez rares, observés à la Clinique de dermatologie de Tomsk par le professeur Obrastzoff de 1892 à 1906[1]. L'intérêt qu'ils me semblent présenter réside en ce que l'autopsie, dans ces quatre cas, montra que des organes (la glande thyroïde et la capsule surrénale) sur lesquels jusqu'alors l'attention ne s'était pas portée, sont altérés ensemble dans chacune de ces maladies, dont l'étiologie serait, je crois, beaucoup plus avancée qu'elle ne l'est, si on en avait fait un plus grand nombre d'autopsies.

N'ayant pu observer que quatre cas, je m'empresse de dire que je suis loin de penser que les causes de ces maladies puissent être attribuées seulement à l'altération de la

1. Qu'il me soit permis de remercier ici M. le professeur Obrastzoff pour les conseils et les matériaux qu'il a mis à ma disposition pour faire ce mémoire. Je lui en suis profondément reconnaissant.

glande thyroïde et de la capsule surrénale. Je ne veux qu'attirer l'attention de mes collègues, spécialistes des maladies de la peau, sur les deux organes précités et les prier de vérifier mes observations. J'ajoute que je ne sais si l'on doit attribuer à l'une de ces glandes un rôle plus important qu'à l'autre ou si c'est à l'altération des deux que doivent être rapportées les causes des maladies que j'étudie. Voilà pourquoi j'ai réduit mon premier plan, le bornant à la seule constatation des faits et réservant pour une nouvelle étude les symptômes et leur explication au point de vue de la fonction de ces glandes.

Les deux premières observations (Tsiganoff et Tkatchioff) doivent être rangées dans la classe des érythrodermies exfoliantes généralisées. Le premier cas (Tsiganoff) a été classé par le professeur Obrastzoff comme *Pityriasis rubra Hebræ*, mais d'après le tableau des changements de la peau, je l'aurais, pour ma part, rattaché à la dermatite exfoliatrice idiopathique décrite par le Dr Brocq.

Quant au second cas (Tkatchioff), je le classe comme *Pityriasis rubra Hebræ*, bien que la courte durée de la maladie (quatre mois) semble se prononcer contre ce diagnostic. Mais si, en général, le *Pityriasis rubra Hebræ* dure longtemps, nous avons cependant des exemples de plus courte durée. Tel ce malade (Jean Kopfmuller) observé par Hans Hebra, qui mourut au bout d'une année.

Je ne chercherai point à exposer ici les différences qui existent entre la dermatite exfoliante idiopathique et le *Pityriasis rubra Hebræ*. On a, du reste, beaucoup écrit à ce sujet, et tant que la cause de ces maladies nous restera inconnue, je crois qu'il suffit de savoir qu'elles appartiennent toutes les deux aux dermatites exfoliantes généralisées. Je crois, en effet, que la grosseur des squames, leur place, leur position, le commencement de la maladie et les sensations subjectives du malade sont des bases bien peu solides pour établir des classifications dans les maladies de la peau; car tous les renseignements que nous fournit le malade dépendent de son degré de culture intellectuelle, de la sensibilité de son système nerveux et de sa force d'obser-

vation. Les changements morphologiques de la peau, eux-mêmes, dépendent, il est vrai, de l'individualité du malade, de la profondeur des altérations générales et partielles de la peau, mais ils dépendent surtout de l'intensité de la cause de la maladie dans un temps ou dans un autre. Par exemple, l'iode et ses sels, chez un individu, produisent de l'acné iodique, chez un autre des bulles, chez d'autres des tumeurs ressemblant au mycosis fongoïde, du gonflement thyroïdien ou des troubles digestifs, des crachements de sang, etc. Ce n'est donc point sur la description de nouvelles formes, se ressemblant souvent l'une à l'autre, mais sur les causes des maladies et leur véritable thérapeutique que doivent porter les observations des spécialistes.

Sur les causes des érythrodermies exfoliantes généralisées les auteurs sont loin d'être d'accord. Les uns les attribuent à un trouble du système nerveux central, d'autres les classent comme de simples névroses, d'autres voient leurs causes dans l'altération des vaso-moteurs et la plupart les considèrent comme des auto-intoxications.

En ce qui concerne l'étiologie du *Pityriasis rubra Hebræ*, je ne parlerai, ici, que de ce qui a été révélé par l'autopsie. Jadasson décrit 18 cas et constate la tuberculose dans 8 d'entre eux (2 observations personnelles). Kopytowsky et Wielowieyski ont trouvé à l'autopsie les lésions suivantes : pneumonie fibrineuse, néphrite mixte surtout parenchymateuse, endocardite fibreuse et verruqueuse, œdème méningé et des cocci dans la peau. Hans Hebra a constaté, dans deux de ses observations personnelles, la tuberculose des poumons et du péritoine, des nodules dans le cervelet et dans l'hémisphère droit. Cahn remarqua un épaississement de l'aorte et de ses principales ramifications et l'anémie des organes internes. Elsenberg et Peter observèrent une augmentation de volume des ganglions lymphatiques comme dans la leucémie. Bourgsdorff trouva du lympho-sarcome primitif dans les glandes cervicales gauches, et des métastases dans le foie, la rate, les poumons et les intestins. Dans un des cas que je décris (Tsiganoff) on observe l'atrophie de la glande thyroïde et un kyste dans la capsule surrénale

droite. Dans l'autre cas (Tkatchioff), j'ai constaté une diminution de la glande thyroïde et une tumeur dans la capsule surrénale. Si Jadasson a pu conclure que le *Pityriasis rubra Hebræ* est une tuberculide de la peau, parce que l'autopsie a montré que les organes internes étaient atteints de tuberculose, ne puis-je pas, à mon tour, attribuer la cause de cette maladie aux altérations de la glande thyroïde et de la capsule surrénale?

On sait, en physiologie expérimentale, que l'extirpation de la glande thyroïde ou de la capsule surrénale produisent des empoisonnements dont la cause est inconnue; mais, dans les deux cas, les symptômes de ces empoisonnements se ressemblent. Ce qui permet de conclure qu'entre les fonctions de la glande thyroïde et de la capsule surrénale il existe de grandes analogies. Cependant ces fonctions, malgré le grand nombre de recherches faites à ce sujet, ne nous sont encore que fort peu connues, bien que la plupart des auteurs pensent que ces glandes servent à neutraliser les poisons de l'échange azoté qui s'accumulent dans le sang et peuvent produire l'empoisonnement de l'organisme. Il est probable que c'est par la production de l'iodothyrine, découverte par Baumann, qu'agit la glande thyroïde, mais nous ne savons pas à l'aide de quel principe agit la capsule surrénale dans cette neutralisation.

Les troubles provoqués par l'atrophie ou l'extirpation du corps thyroïde consistent dans le premier cas en myxœdème et maladie de Basedow et dans le second cas en une intoxication du sang par des poisons inconnus.

Les changements pathologiques de la capsule surrénale dus à la tuberculose ou son extirpation s'accompagnent dans le premier cas (pas toujours cependant) de pigmentations de la peau d'une couleur bronzée (maladie d'Addison), et dans le deuxième cas, de la présence dans le sang d'un certain poison dont les effets rappellent ceux du curare. Ce poison produit un empoisonnement violent qui amène la mort.

En ce qui concerne les changements pathologiques de la glande thyroïde dans l'étiologie des maladies de la peau,

G. Singer a constaté dans le sclérème de l'adulte une multiplication du tissu conjonctif de la glande thyroïde, mais en ce qui concerne les capsules surrénales, on sait seulement que la tuberculose, le cancer, l'amyloïde, le kyste, les gommes et les abcès de ces glandes ont été rencontrés dans la maladie d'Addison. Mario Oro a constaté l'atrophie de la capsule surrénale chez des sujets atteints d'érythrodermie exfoliante et a pensé avoir trouvé la cause de la forte pigmentation de la peau. Le Dr L. Brocq, parlant de dermatites exfoliantes généralisées proprement dites, remarque que dans les cas de guérison tous les symptômes de la maladie disparaissent, à l'exception du dernier. Ce dernier symptôme qui persiste d'ordinaire est une pigmentation brunâtre ou jaune brunâtre, ou brun noirâtre des téguments, qui s'accuse à mesure que la rougeur s'éteint. Je suis porté à croire que cette pigmentation provient d'une altération de la capsule surrénale.

Poulain, à la fin de la maladie d'Addison, a observé un érythème desquamatif scarlatiniforme et l'autopsie montra que la capsule surrénale était atteinte de tuberculose.

Vu, cependant, le petit nombre d'observations, il est difficile de dire quelle est la part de la capsule surrénale dans les maladies dont nous parlons. Peut-être n'est-ce pas elle qui joue le principal rôle, mais les changements pathologiques des ganglions solaires, du ganglion cœliaque, etc., ainsi qu'on l'observe dans des cas de maladie d'Addison où la capsule surrénale est intacte. Pour tout cela, c'est l'avenir qui nous répondra.

En ce qui concerne l'étiologie du pemphigus en général, nous trouvons les mêmes divergences entre les auteurs. Les uns en voient la cause dans une auto-intoxication de l'organisme par des leucomaïnes produites par les cellules vivantes; d'autres accusent les bactéries; pour la plupart les causes résident dans les altérations du système nerveux. Pour les changements anatomo-pathologiques du système nerveux dans le pemphigus, je renvoie au travail du professeur Nikolski. (Classe des pemphigus, *Vratchebnaya Gazetta*, 1902, nos 12 et 13.)

La dermatite herpétiforme de Duhring s'observe chez les personnes nerveuses après une violente agitation. Unna classe cette maladie comme une névrose de la peau. Le professeur Pospéloff l'a observée chez un hystérique et chez une malade atteinte d'impétigo herpétiforme de Hebra et de déciduome utérin avec des métastases dans tous les organes internes.

Comment on pourrait expliquer les changements pathologiques de la glande thyroïde dans le pemphigus foliacé et la maladie de Duhring. — D'après Tzyon, la glande thyroïde produit de l'iodothyrine qui augmente l'excitabilité des nerfs pneumogastriques et dépresseurs régularisant la fréquence et la force des contractions du cœur, et elle diminue en même temps l'excitabilité des nerfs vasomoteurs et accélérateurs. L'extirpation de la glande thyroïde (et ses changements pathologiques) empêchent la formation d'iodothyrine. Il se produit alors une accumulation d'iode dans l'organisme et l'on observe des changements d'activité dans les nerfs cardiaques et vaso-moteurs, puis tous les symptômes de l'empoisonnement par l'iode.

Au sujet de cet empoisonnement, voici ce qu'ont observé différents auteurs : Cannet et Barache, après avoir fait absorber de l'iodure de potassium, constatèrent le pemphigus végétant iodique ; Velander, après avoir administré divers sels iodiques, vit apparaître de l'érythème exsudatif multiforme; Balzer et Lecornu observèrent une éruption polymorphe bulleuse iodique; Hallopeau, une forme végétante et atrophique de pemphigus iodique, etc. Il semblerait bien résulter de toutes ces observations que le pemphigus foliacé et la maladie de Duhring[1] sont des formes de l'empoisonnement par l'iode à la suite de troubles pathologiques de la glande thyroïde.

Changements histo-pathologiques de la glande thyroïde et des capsules surrénales dans les 4 cas que nous allons décrire. — On trouvera ci-dessous le détail de ces lésions. En voici le résumé succinct[1] :

1. Trois autopsies ont été faites par le professeur Romanoff et une par le Dr Miroluboff, prosecteur à l'Institut d'anatomie pathologique de Tomsk.

1er cas. *Pityriasis rubra Hebræ.* Atrophie du corps thyroïde avec matière colloïde dans les follicules.

2e cas. *Pityriasis rubra Hebræ.* Dégénérescence colloïde du corps thyroïde, avec augmentation du tissu conjonctif. Noyau métastatique de lympho-sarcome dans une capsule surrénale.

3e cas. Pemphigus foliacé. Adénome du corps thyroïde. Adénome de la capsule surrénale.

4e cas. Maladie de Duhring. Adéno-carcinome du corps thyroïde. Dégénérescence vacuolaire et hyperplasie conjonctive de la capsule surrénale.

Observation I. — Le 22 septembre 1893, un nommé Tsiganoff, paysan, âgé de soixante ans, se présentait à la clinique de dermatologie de Tomsk, la peau entièrement rouge et infiltrée par places, d'une manière tranchante, par une grande quantité d'écailles épidermiques, les unes très petites, les autres atteignant la dimension d'une pièce de cinq francs. Il se plaignait de frissons continuels et de démangeaisons violentes. Quatre mois auparavant, il avait remarqué des taches sur la peau, mais n'y avait attaché aucune importance. Bientôt, le nombre de ces taches augmentait et prenant une forme circulaire, elles se rejoignaient, couvrant une large surface. Elles étaient écaillées et occasionnaient des démangeaisons le jour et la nuit. Mais elles ne suintaient pas.

Ces taches se montrèrent d'abord sur les avant-bras, puis sur les bras, la face, le cou et envahirent le cuir chevelu. En même temps, d'autres apparaissent dans le dos, sur les côtés, sur la poitrine et sur le bas ventre. Ce n'est que plus tard que les taches et l'écaillement envahissaient les organes génitaux et les membres inférieurs.

Les cheveux avaient commencé à tomber par plaques circulaires, un mois après l'apparition des premières taches. Et presque à la même époque, le malade éprouvait des difficultés à fermer les mains, à cause de grosses écailles qui recouvraient les paumes.

État actuel. — Le malade est maigre ; il pèse 60 kg. 650 ; les os et les muscles sont normaux ; les ganglions lymphatiques de la peau augmentent de volume ; le scrotum et la peau du pénis sont rouges et couverts d'écailles ; les cheveux, la barbe, les moustaches, les poils de la région pubienne et ceux des aisselles tombent ; les ongles se recourbent et deviennent noirs ; les avant-bras se replient sur les bras ; les doigts se replient également et le malade ressent de violentes douleurs quand

C'est aussi ce dernier qui a fait les descriptions histo-pathologiques des changements de la glande thyroïde et de la capsule surrénale. Je l'en remercie bien sincèrement.

il veut étendre les bras ou les doigts. La bouche, le palais, les fosses nasales, le pharynx sont normaux. La conjonctive est un peu rouge et la paupière inférieure un peu abaissée. Les organes internes sont normaux, à l'exception des poumons, qui présentent de l'emphysème. La sensibilité de la peau et le réflexe du genou ont augmenté un peu. L'urine est claire, sa quantité est de 1 300 centimètres cubes, sa réaction acide, elle ne contient ni albumine, ni sucre, mais présente parfois une augmentation de cristaux d'acide urique.

Un examen attentif de la peau nous la montre couverte d'écailles et comme saupoudrée de farine. Parfois ces écailles sont isolées; d'autres fois elles sont réunies en tas; leurs dimensions sont diverses. Les écailles isolées se rencontrent sur la tête; elles ne sont pas plus grosses qu'une tête d'épingle; sur le dos elles sont imbriquées et grandes comme des pièces de cinq francs, leurs bords sont relevés et roulés en tubes. Les plus grosses et les plus nombreuses se rencontrent sur le dos, les reins et le cou. Elles se détachent plus abondamment à la partie supérieure de la poitrine qu'à la partie inférieure. Le ventre est couvert de larges écailles isolées; les côtes n'en présentent aucune. Sur la surface externe des bras, elles sont plus nombreuses que sur les avant-bras, on n'en observe pas sur le coude, mais elles abondent sur les faces antérieure et interne des cuisses. Le genou est peu atteint, mais l'écaillement des mains et des pieds est considérable, ainsi que celui de la face, à l'exception des pommettes.

Ces écailles se détachent facilement et la peau apparaît d'un rose pâle ou d'un rose vif, brillante comme si elle avait été enduite de laque. Son épaisseur a diminué, elle s'est atrophiée, à la face inférieure des bras surtout, ainsi que sur les côtes et sous l'articulation de la cuisse. Elle a perdu son élasticité et s'est considérablement rétractée, ce qui explique pourquoi le malade craint de faire des mouvements violents. Dans quelques endroits elle est infiltrée, comme sous la face externe des bras et la face interne des cuisses. On y remarque des fissures de 3 à 5 centimètres surtout sur le cou et aux poignets. Le crâne est absolument nu, à l'exception des tempes. Les poils du pubis ont presque tous disparu et il ne reste plus que quelques cils et sourcils. Les paupières sont rouges et enflées. Le malade ne sue pas.

Résumé du cours de la maladie. — Le malade demeura à la clinique quatre mois et une semaine. Le cours de la maladie présente deux phases. Dans la première, qui dure jusqu'au 15 décembre environ, la peau, rouge foncé, est infiltrée, couverte d'une grande quantité d'écailles et présente très peu de fissures; les ongles s'émiettent et on observe la chute des cheveux. Le malade se plaint de frissons violents, de démangeaisons, d'un retrait de la peau qui se fait sentir surtout aux articulations. Son état général est assez bon; le sommeil, l'appétit, la température sont normaux.

Dans la seconde phase qui dure jusqu'à la mort (29 janvier 1894),

la peau s'amincit, prend une couleur jaune-brun, l'état du malade empire, il ressent de fréquents maux de tête, des battements de cœur, il respire difficilement, maigrit beaucoup, devient apathique et cesse de gémir, la température est toujours élevée (40°), le pouls est faible, arythmique.

Autopsie. — Le crâne est mésocéphalique; les os sont épaissis; les scissures sont peu apparentes, la dure-mère est anémique, la pie-mère l'est un peu et présente à sa partie postérieure des taches rouges de la dimension d'une pièce de cinquante centimes. Les coupes du cerveau sont brillantes et montrent un petit nombre de petits points sanguinolents. Les ventricules, le cervelet, le pont de Varole, le bulbe rachidien sont normaux.

On ne remarque presque pas de tissu adipeux, les muscles sont secs, d'une couleur jaune-rouge, le diaphragme est au niveau de la cinquième paire de côtes, des deux côtés. Quelques parties du gros intestin sont remplies de gaz; l'épiploon est fortement atrophié et sans graisse.

Le foie ne descend pas au-dessous du niveau des côtes. Les coupes sont brun pâle avec des lignes blanches par places.

La cavité de la plèvre est vide. La région du cœur est presque entièrement couverte par les poumons, et dans le péricarde on trouve 60 grammes d'une sérosité jaunâtre, transparente. Les poumons sont peu élastiques et, sur leurs faces antérieures, ils présentent de l'emphysème.

Voici les dimensions du cœur : longueur, 10 centimètres; largeur, 11 centimètres; épaisseur, 5 centimètres. Il est sans graisse. L'artère coronaire est sclérosée. La valvule tricuspide présente des taches ternes; les valvules de l'artère pulmonaire sont normales et la valvule nitrale est un peu sclérosée sur les bords. Dans les muscles du cœur, le microscope nous montre des pigmentations brunes et quelques granulations de graisse.

Le pharynx et l'œsophage sont gris pâle.

Le cartilage cricoïde est imprégné de carbonate de chaux.

La glande thyroïde a considérablement diminué de volume, Elle pèse 14 grammes, présente une couleur jaune d'ambre et le tissu est résistant à la coupe.

La rate offre une longueur de 13 centimètres, une largeur de 7 centimètres et demi et une épaisseur de $2^{cm},5$; sa surface est plissée; la pulpe et les corpuscules de Malpighi y sont très apparents.

Les reins sont lisses; la capsule s'enlève facilement. Leur tissu est normal. *La capsule surrénale droite pèse 7 grammes et son centre est occupé par un kyste;* la capsule gauche n'a pas de kyste et pèse 8 grammes.

Le pancréas ne présente aucune modification, ainsi que l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin.

Les ganglions inguinaux et ceux des aisselles ont augmenté de volume *et ont pris une coloration brun foncé à leur pourtour.*

La moelle des os est rougeâtre. Sous le microscope elle offre des cellules graisseuses lymphoïdes, des globules rouges et quelquefois des groupes de grains d'un pigment jaune.

La moelle épinière et ses enveloppes sont normales.

Examen histologique. — *Glande thyroïde.* Entre les follicules de la glande on observe une augmentation uniforme de tissu conjonctif. Dans quelques endroits cependant, le tissu fibreux présente des îlots et des bandes épaisses. Là où le tissu conjonctif a augmenté, les follicules ont diminué de volume et quelquefois même ont disparu. Ailleurs, le volume des follicules a augmenté et leur épithélium est atrophié. Dans les cavités des follicules on trouve de la matière colloïde.

Résumé. — *Pityriasis rubra Hebræ.* Emphysème pulmonaire et œdème du poumon. Atrophie de la glande thyroïde. Kyste dans la capsule surrénale droite.

Obs. II. — Un paysan, âgé de quarante-deux ans, Tkatchioff, se présente le 11 août 1906, à l'hôpital Saint-Nicolas, à Tomsk, y demeure 17 jours et meurt. Il était malade depuis 4 mois. Diagnostic : *Pityriasis rubra Hebræ.*

Anamnèse. — Le père du malade vit encore et malgré son âge avancé est bien portant; sa mère est morte depuis longtemps, il ignore de quelle maladie. Il a un frère bien portant et une sœur morte depuis plusieurs années. Tkatchioff est marié depuis 11 ans; il a deux enfants sains; sa femme ne fit pas de fausses couches. Il eut les maladies suivantes : la rougeole, la scrofule (cicatrice sous la mâchoire inférieure), une urétrite à vingt-trois ans, la syphilis à vingt-huit ans contre laquelle il fit seulement 17 injections. Il boit de l'alcool depuis 20 ans, et dans ces onze dernières années en prend régulièrement tous les jours. Il fume, pratique le coït depuis l'âge de quinze ans et souvent, mais il s'en est abstenu dans ces derniers quatre mois. Il exerça diverses professions : cocher, domestique et, depuis son mariage, terrassier; il gagne de 30 à 40 roubles par mois, habite un logement chaud et se nourrit assez bien.

Le cœur se trouve à gauche de la ligne mamillaire, à environ une demi-épaisseur de doigt. Le premier battement est un peu sourd. Les battements du pouls sont peu sensibles (78 à 82 à la minute).

Les parties inférieure et supérieure du foie sont normales. Les poumons présentent un peu d'emphysème. La partie supérieure de la rate arrive jusqu'à la huitième côte. Elle ne descend pas au-dessous de l'épigastre.

Depuis quatre mois, le malade ressent de continuelles coliques, des gargouillements et du météorisme. Sur le côté gauche, à la hauteur de l'ombilic se trouve une tumeur nodulaire, de la grosseur du poing, peu mobile et douloureuse. L'intérieur de la bouche est normal. L'appareil musculaire est affaibli. La peau a perdu son élasticité et le tissu adipeux n'existe en quelque sorte plus.

Tous les ganglions ont augmenté de volume. Le malade est très maigre. Il marche difficilement et très peu, il reste couché presque tout le temps, mais il ne sue pas.

Il se plaint de continuels frissons, d'un retrait de la peau, de faiblesses et de douleurs dans l'hypocondre gauche. Il ne peut se tenir debout pendant longtemps et craint de se redresser. Il dort assez bien, mais a peu d'appétit, et depuis la chute des cheveux il ressent des maux de tête (un mois et demi).

L'urine a la réaction acide. Son poids spécifique est 1,014. Il y en a 800 cc., elle contient de l'indican, mais est sans albumine et sans sucre, elle est transparente et d'une couleur jaune paille. Beaucoup de phosphate (16 août).

Le réflexe du genou a augmenté un peu, ainsi que la sensibilité à la température, la sensibilité tactile est la même qu'auparavant. Les réflexes crémastérien et abdominal ont un peu augmenté. Les pupilles sont normales.

Altérations de la peau. — Quatre mois avant son entrée à l'hôpital, le malade a observé sur le ventre une éruption rouge qui lui cause des démangeaisons et est suivie de fièvre et d'écaillement. Presque en même temps, il ressentait des douleurs dans l'hypocondre gauche et des coliques. L'éruption ne tarda pas à envahir la tête et la figure. La peau de la face se tendit et se couvrit d'écailles très nombreuses, puis commença la chute des cheveux, des moustaches et des sourcils.

La peau de toute la figure est rétractée et couverte de petites écailles On remarque l'ectropion de la paupière inférieure droite. A partir du coin de l'œil, on observe de petits plis longitudinaux qui descendent jusqu'aux ailes du nez. La peau est de couleur violacée ; elle est très vive sur les pommettes et va diminuant d'intensité à mesure qu'on approche des oreilles ; les pavillons ont une couleur normale. La peau des tempes et celle qui avoisine les oreilles est couverte d'une grande quantité d'écailles. Ces écailles sont petites, blanches et ne sont fixées que par leur centre. Elles sont très nombreuses sur toute la ligne des cheveux et sur celle des moustaches. Les moustaches tombent. Les écailles se trouvent au point où le poil sort de la peau. Une partie de la figure est privée d'écailles. La peau y est atrophiée, brillante et unie.

La peau du cou est bleuâtre et couverte de petites écailles dont la grosseur et le nombre augmentent à mesure qu'on approche de la naissance des cheveux. Ces écailles sont d'un gris sale.

La surface interne des avant-bras présente des sillons longitudinaux très distincts sur lesquels on observe de petites écailles minces. Les dimensions de ces écailles correspondent à la largeur comprise entre deux sillons consécutifs. Il y a un peu d'infiltration, la peau a perdu son élasticité, elle est carminée. Sur les mains, le volume des écailles augmente, mais la couleur de la peau diminue d'intensité. La peau qui

recouvre le dessus de la main est très ridée, pâle, fortement tendue et le malade peut seulement replier la troisième phalange.

Dans les paumes des mains, la peau offre des fissures peu profondes et on observe un grand nombre d'écailles volumineuses. Les sillons longitudinaux de la face interne des doigts sont très apparents et ne montrent qu'un faible écaillement. Les ongles ne présentent pas d'altérations marquées, seulement le bourrelet qui les entoure est fortement retiré en arrière sous la peau, de sorte qu'en appuyant sur le bord de l'ongle, on le fait mouvoir très facilement.

L'articulation du coude n'a pas d'écailles. En cet endroit, la peau est très mince, brillante, fortement tendue et le malade ne peut étendre le bras. La peau du deltoïde est couverte d'un grand nombre de petites écailles. Les poils des aisselles sont tombés.

La peau des jambes nous offre une plus grande quantité d'écailles, à mesure que nous descendons davantage, et la couleur de la peau devient de plus en plus foncée; elle passe du bleu au rouge intense.

A la face interne des cuisses on observe une bande rouge pourpre.

L'écaillement est abondant à la face interne des cuisses. Les écailles y sont petites et disposées suivant des sillons longitudinaux. La peau des jambes est brillante et comme vernie, elle est fortement tendue, fendillée et couverte de petites écailles dont la couleur rappelle celle de la cire blanche. Sur la face postérieure l'écaillement est moins prononcé.

La peau du cou-de-pied est couverte d'une grande quantité d'écailles volumineuses et fendillées.

La plante des pieds en contient de même une grande quantité ; elles sont énormes.

On remarque sur le talon des fissures qui gênent le malade dans sa marche.

Les écailles qui recouvrent les orteils passent peu à peu sur les ongles et s'y imbriquent. Les ongles sont un peu plus mobiles que les ongles normaux, mais cependant, ils ne cassent pas.

La peau du scrotum et du pubis est rouge et couverte de petites écailles. En résumé, nous voyons que toutes les parties du corps sont attaquées, mais que le dos, la poitrine et le ventre présentent moins d'écailles et sont d'une couleur de carmin.

Autopsie. — La glande thyroïde a diminué de volume, elle est indurée et sur la coupe on voit des lignes très apparentes, elle ne renferme pas beaucoup de sang. Près de la bifurcation des bronches on trouve quelques amas de lympho-sarcome. Les ganglions bronchiques sont infiltrés de lympho-sarcome. Les poumons à leur extrémité sont emphysémateux et un peu œdémateux. Le cœur est plus petit qu'à l'ordinaire; ses muscles sont lâches et d'une nuance brune. Les valvules sont normales. Dans le ventre, il y a 1^{lit},5 à 2 litres d'un liquide séreux, rougeâtre. Un des replis de l'intestin grêle est soudé sur le côté

gauche du ventre à 10 cc. de l'ombilic; il est infiltré de lympho-sarcome. L'estomac ne présente aucun changement.

Dans l'appareil digestif on trouve un peu de catarrhe. Les ganglions du mésentère sont infiltrés de lympho-sarcome. La rate a pris un volume double, elle est reliée au diaphragme et à l'estomac et présente une métastase de lympho-sarcome au pôle inférieur. Les reins et la vessie n'offrent aucune modification. La capsule surrénale droite présente une métastase de lympho-sarcome. Du côté de la tumeur, dans le tissu de la glande, se trouve une cavité qui en occupe à peu près la moitié. Elle occupe la zone médullaire, la zone réticulée et le tiers environ de la zone fasciculée. La surface interne est couverte d'une substance granulée, rouge brun. Les parois se touchent dans toute leur étendue.

Le foie est normal, mais dans le ligament suspenseur on trouve aussi une métastase de lympho-sarcome.

Examen histologique. — *Glande thyroïde.* — La plupart des follicules ont augmenté de volume. Dans quelques endroits, on aperçoit, dans la substance colloïde, des vacuoles dont les dimensions dépassent celles des follicules normaux. Ces grands follicules proviennent de la fusion de deux plus petits dont la paroi commune a été résorbée. Ils se colorent bien par l'éosine, ainsi que leur matière colloïde et renferment des globules blancs et rouges ; leur épithélium est atrophié. Quelquefois le tissu conjonctif entre les follicules a augmenté de volume et par sa pression a fait diminuer le volume des follicules qui disparaissent parfois.

Intestin. — Les parois de l'intestin sont infiltrées de cellules rondes diffuses. Ces cellules ont des dimensions diverses et contiennent plus ou moins de protoplasma. Celles qui en contiennent beaucoup rappellent par leur forme les cellules épithéliales. Les cellules ont une disposition uniforme ; entre elles on aperçoit une substance interstitielle, filamenteuse, formant une réticulation serrée. Entre les espaces réticulés, il y a de petites cellules. A cause de ces infiltrations, les glandes et autres parties de l'intestin sont tantôt atrophiées, tantôt écartées.

Capsule surrénale droite. — Le nodule de la capsule surrénale occupe la zone fasciculée et une partie de la zone médullaire. Il est composé des mêmes cellules que celles que nous venons de décrire dans les infiltrations intestinales, seulement entre les cellules rondes on trouve des cellules de la capsule surrénale, disséminées sans aucun ordre dans toute l'étendue du nodule. Elles sont quelquefois isolées et d'autres fois réunies en groupes ressemblant aux colonnes de la zone fasciculée. C'est surtout à la périphérie du néoplasme que ces groupes se rencontrent. Sous le microscope, les limites du néoplasme n'apparaissent pas nettes et ses vaisseaux sont hypérémiés.

Résumé. — On observe du lympho-sarcome dans l'intestin grêle, le mésentère, les ganglions mésentériques, les glandes thoraciques et

bronchiques, les poumons, la rate et dans la capsule surrénale droite; il y a atrophie de la glande thyroïdienne.

Obs. III. — Caroline Hiltenhagen, bourgeoise, âgée de 68 ans, née à Odessa, habite Tomsk, sans profession. Jusqu'à ces deux dernières années elle avait toujours joui d'une bonne santé, mais était un peu nerveuse. Depuis deux ans elle ressent de violentes diarrhées séparées par des intervalles de repos. Les parents étaient sains et moururent à un âge avancé. Les premières menstrues apparurent à l'âge de 15 ans, sans douleur, et durèrent trois ou quatre jours. Mariée à 24 ans, elle eut l'année suivante un enfant robuste. Au commencement de janvier 1901 elle ressentit une faiblesse générale, suivie le soir de frissons et de légères démangeaisons. Bientôt les démangeaisons augmentent et empêchent la malade de dormir en même temps que la fièvre augmente; les accès de fièvre sont terminés par de violents frissons. Puis, quelques jours après, une éruption de taches rouges apparaissait sur la face supérieure des mains et sur les avant-bras. La peau était brûlante et le prurit très vif. Rapidement les taches gagnèrent tout le corps, puis disparurent. Elles firent place à de petites vésicules et à des papules. La malade entra à l'hôpital, pour la première fois (9 juin 1901); elle y resta cinq mois. (Diagnostic: *Dermatite herpétiforme de Duhring.*)

L'éruption était alors polymorphe et on observait des taches rougeâtres, des papules, des vésicules et des bulles de la grosseur d'un œuf de pigeon.

On lui fit prendre de l'arsenic et jusqu'en mai de l'année suivante elle put se croire rétablie; mais vers le milieu de mai 1902 elle ressentit de nouvelles faiblesses suivies d'accès de fièvre qui se terminaient comme la première fois par de violents frissons. Puis de nouveau apparurent les éruptions (taches rougeâtres, vésicules, etc.) et la malade entra encore à l'hôpital (25 mai 1902).

État actuel. — La malade est un peu maigre, bien que cependant le tissu adipeux soit assez abondant; les muqueuses de l'appareil buccal sont blêmes. Les cheveux sont clairsemés et cassants; les ongles des doigts et des pieds sont très mobiles; leur forme est irrégulière et leur surface fendillée. Sur tout le corps on observe des taches rougeâtres ou jaunâtres de diverses dimensions; sur quelques-unes d'entre elles il y a des croûtes et sur d'autres des bulles, mais ces dernières se montrent aussi sur la peau saine, leurs dimensions varient de la grosseur d'un petit pois à celle d'un œuf de pigeon. Leur épiderme est fortement tendu; elles renferment un liquide transparent, quelquefois trouble et un peu rougeâtre. En général, autour de ces bulles on n'observe pas d'inflammation, excepté toutefois pour les bulles dont le liquide est trouble. Elles sont réparties sans ordre : il y en a environ dix grosses, les petites sont plus nombreuses.

Sur la face supérieure des mains, la face externe de l'avant-bras, sur

quelques parties des bras, sur les cuisses, la poitrine et le ventre on trouve des taches qui diffèrent de celles que nous avons déjà décrites. Elles se composent de groupes de papules dont les dimensions varient depuis la grosseur d'une lentille jusqu'à celle d'un pois. Elles affectent des formes différentes : sur l'hypocondre droit elles rappellent un anneau dont le centre est en excavation et de couleur jaunâtre; leur périphérie s'élève et forme des groupes de papules rouge foncé. Sur esl cuisses, ce sont des demi-cercles dont la convexité est tournée vers le bas. Sur la muqueuse palatine et sur le voile du palais, se trouvent deux taches rouges de la grosseur d'un petit ongle.

Les ganglions lymphatiques n'ont pas changé de volume. Les organes intérieurs sont normaux. La sensibilité à la douleur a augmenté. Le réflexe du genou est normal, mais les réflexes vaso-moteurs ont augmenté. Avant l'apparition des taches rouges et des papules, la température avait augmenté et la malade ressentait de violentes démangeaisons.

Le liquide des bulles contient de l'albumine, des leucocytes; il est à réaction neutre et sans microbes.

L'urine ne renferme ni albumine ni sucre.

Le 8 novembre 1902, la malade quitte l'hôpital, guérie; mais le 4 janvier 1903, elle y entre de nouveau. Malgré les souffrances qu'elle a endurées, elle n'est pas trop maigre et le tissu adipeux est assez abondant. Les jambes sont œdémateuses et tout le corps, à l'exception de la paume des mains et de la plante des pieds, est couvert d'éruptions. Les cheveux sont clairsemés, mais ne tombent pas. Les ongles des mains et des pieds sont fendillés et un peu cassants. L'appareil ganglionnaire, les muscles et les os sont presque normaux. La bouche ne présente pas de changements, mais la langue est chargée.

Les battements du cœur sont normaux. Les artères sont sclérosées et l'intestin présente de la tympanite.

Sur le dos, sur les avant-bras et sur les cuisses l'éruption est plus intense et prend un caractère polymorphe; on y observe de grandes bulles, de petites vésicules et une tache érythémateuse de la grosseur de la main sur l'omoplate gauche. Elle produit de violentes démangeaisons.

Les bulles sont pour la plupart de forme sphérique; leurs dimensions varient de celle de la grosseur d'un œuf de pigeon, à celle d'un petit pois. Le plus souvent elles sont très distendues et renferment un liquide séreux, transparent. Quelques-unes renferment un liquide trouble et même du pus. Ces bulles se trouvent, en général, sur la peau normale et autour d'elles il n'y a pas d'infiltration, excepté pour celles qui contiennent du pus.

Les vésicules ne renferment pas de pus. Elles sont serrées les unes contre les autres et prennent des formes irrégulières.

Quelquefois les bulles crèvent et le liquide s'échappe. Ces bulles

crevées sont nombreuses sur les parties du corps où la malade repose. En ces endroits la peau est excoriée; quelquefois la sérosité des bulles sèche et forme des croûtes de différentes formes et de différentes couleurs.

Par places, les croûtes tombent et la peau d'une couleur rosée se couvre de petites écailles.

On trouve sur l'omoplate gauche une tache rouge, grande comme les deux mains, dont la périphérie d'un rouge foncé est un peu relevée. Elle est le siège d'un violent prurit et couverte de groupes de vésicules tantôt isolés et tantôt réunis pour former des bulles. Le centre de la tache est presque normal. Avant l'apparition des taches, la malade ressentait de violentes démangeaisons qui lui en faisaient prévoir l'apparition. La température était presque normale. Sous le microscope, l'urine montre des globules blancs et rouges et des cylindres d'albumine. Sa quantité a diminué et la quantité d'albumine qu'elle renferme augmente jusqu'à la mort, qui survient le 27 janvier, 5 jours après l'apparition d'un érysipèle.

Diagnostic : Dermatite herpétiforme de Duhring.

Autopsie. — Taille $1^{m},55$; poids $71^{kil},300$. Poids du cerveau 1 210 gr.; glande thyroïde 20 grammes, rate 190 grammes, foie 1 020 grammes. Couleur de la peau : jaune brun.

A la partie supérieure des mains ainsi que sur les avant-bras on trouve des taches d'un jaune-brun intense. Le crâne est mésocéphalique, les os en sont durs et sclérosés. La dure-mère est sans changements, mais la pie-mère ne contient que très peu de sang. Le tissu du cerveau est œdémateux. Le cervelet, le pont de Varole, la moelle allongée sont normaux. Un petit nombre d'artères de la base du crâne présentent de la sclérose.

Le foie dépasse de quatre doigts la ligne parasternale droite. L'estomac se trouve à un doigt seulement de l'ombilic. La cavité abdominale renferme 400 cc. d'un liquide épais. Le péritoine pariétal et viscéral est un peu hypérémique. Dans la plèvre gauche on trouve 600 cc. d'un exsudat séro-fibrineux trouble qui renferme des streptocoques, il y en a 250 cc. dans la plèvre gauche. Les poumons laissent pénétrer l'air dans toutes leurs parties. Leur coupe présente un tissu œdémateux. Le péricarde est fortement tendu. Les dimensions du cœur sont : longueur 11 cm. et largeur 12 cm. et demi. L'appareil valvulaire, l'artère pulmonaire, l'aorte et ses valvules sont sans changements; mais l'artère coronaire est sclérosée. Les muscles du cœur sont lâches et anémiques. La glande thyroïde a diminué de volume; elle pèse seulement 20 grammes. Dans sa moitié droite on observe une tumeur de la grosseur d'une noisette, bien limitée, beaucoup plus molle et bien plus claire que le tissu de la glande. Elle a une couleur gris jaunâtre.

Dimensions de la rate : 14-8-5 centimètres. Son tissu est jaune et couvert de taches blanches.

La surface du foie est couverte de taches jaunâtres; ses dimensions sont : 28-17-6 centimètres. Le tissu présente une résistance normale, mais sur la coupe on observe des gouttes de graisse.

Pour les reins, les dimensions sont : 12-5-8 centimètres. La capsule s'enlève facilement. La résistance du tissu et la quantité de sang sont normales. La zone corticale est trouble et un peu granulée; la ligne de démarcation avec les pyramides est distincte. Le nombre des glomérules a augmenté; ils présentent une grande quantité de noyaux. Les uretères sont sans changement. Les capsules surrénales sont entourées d'une grande quantité de graisse à travers laquelle passent des bandes de tissu fibreux. L'estomac est dilaté. Près du pylore on observe un épaississement de la paroi stomacale, cet épaississement est de la grosseur d'une pièce de cinq francs. Les intestins sont un peu pigmentés. Dans les parois de l'utérus on trouve trois fibroïdes de la grosseur d'un petit pois. Les ovaires sont hypérémiés. Par places, la trompe de Fallope est couverte de petits ligaments fibreux. La moelle épinière est normale.

Examen histologique. — *Glande thyroïde.* — Le néoplasme de la glande thyroïde est entouré d'une capsule fibreuse. Son tissu se compose de différents éléments. On y observe : deux follicules normaux mais un peu distendus remplis de masses colloïdes, puis d'autres follicules plus petits, le plus souvent réunis en groupes disséminés dans toute l'étendue du néoplasme.

On y voit encore des cellules riches en protoplasme qui se colorent franchement par l'éosine. Par leurs dimensions et leurs formes, elles rappellent les cellules du foie et celles de la capsule surrénale. Elles se présentent le plus souvent sous forme d'îlots compacts de diverses dimensions, ronds, ovales ou en colonnettes. Au milieu de ces îlots se trouvent des follicules composés des mêmes cellules. L'espace libre dans l'intérieur du follicule est quelquefois nettement apparent et d'autres fois entièrement occupé par l'épithélium.

On trouve enfin des follicules de toutes formes dont les cellules des parois, tantôt rappellent celles de l'épithélium normal de la glande thyroïde, tantôt sont très grandes. Ces grandes cellules s'étendant de la périphérie au centre remplissent quelquefois tout l'espace libre du follicule. A l'extérieur du follicule ces grandes cellules forment des îlots compacts.

Tous ces éléments du néoplasme que nous venons de décrire sont traversés par des bandes fibreuses épaisses qui limitent des espaces de formes et de dimensions différentes. De ces bandes se détachent de petits filaments qui se répandent dans les espaces qu'elles limitent et forment le stroma du néoplasme. Le tissu de ces bandes a un aspect homogène, par endroits.

Le tissu de la glande thyroïde avoisinant la tumeur est pénétré par des bandes fibreuses très épaisses. Les follicules de la glande sont quel-

quefois distendus, d'autres fois atrophiés et renferment des substances colloïdes.

Adéno-carcinome de la glande thyroïde.

Capsule surrénale. — Les zones glomérulaire et fasciculée renferment des cellules contenant de nombreuses vacuoles. Le volume des cellules a diminué. Les espaces compris entre les rangées de cellules de la zone fasciculée sont écartés et on y remarque une multiplication de tissu conjonctif.

Résumé. — Pemphigus foliacé. Pneumonie catarrhale du lobe inférieur droit; la rate a doublé de volume; deux fibromyomes dans l'utérus. Une tumeur dans la capsule surrénale droite. Pleurite sèche à droite. Atrophie de la glande thyroïde (11 grammes).

Obs. IV. — Prascovje Gniedkoff, 38 ans, mariée, marchande, habite Tomsk. Entra à l'hôpital le 26 novembre 1899.

Anamnèse. — A la fin de juillet 1899, la malade ressentit des démangeaisons sur la poitrine et dans le dos, mais elle ne s'alita pas. Les démangeaisons augmentant, elle consulta un médecin qui lui prescrivit un onguent avec lequel elle devait s'enduire le corps. Les démangeaisons diminuèrent un peu (fin août). Après quelques vigoureuses frictions elle remarque des vésicules de la grosseur d'une tête d'épingle et d'autres plus grosses, sur la poitrine, le dos et les bras, et en même temps elle souffrait de fièvre que quelques pilules de quinine calmèrent. Elle cessa les frictions. Deux semaines plus tard, tout le corps était couvert de vésicules. Quelquefois ces vésicules se séchaient; d'autres fois, elles crevaient et formaient des croûtes. Les croûtes tombèrent et à leur place apparurent des taches pigmentaires. Mais pendant qu'en certains points les vésicules disparaissaient, d'autres apparaissaient sur la peau normale et la fièvre reprenait. Elle disparaissait après une absorption de quinine. A la fin de septembre, la malade remarquait des bulles de la grosseur d'un œuf de pigeon; quelques-unes étaient de la grosseur d'un œuf de poule. Elles étaient, d'après le dire de la malade, jaunes verdâtres; leurs parois étaient minces, mais elles n'étaient pas tendues et contenaient contenait un liquide mobile. Ces grosses bulles se trouvaient principalement sur les bras et sur les jambes. Quelques-unes crevèrent et laissèrent échapper un liquide purulent. D'autres ne crevaient pas, mais elles se collaient aux vêtements et formaient des excoriations rouges, douloureuses. La douleur devint si vive, que la malade se résigna à entrer à l'hôpital (22 novembre 1899).

État actuel. — Toute la figure est couverte d'écailles d'un gris sale et de différentes dimensions, la plupart de la grandeur d'un ongle. Elles étaient légèrement graisseuses, très cassantes et s'enlevaient facilement, laissant voir la peau d'une couleur rouge. Dans quelques endroits il n'y avait pas d'écailles, mais la couleur de la peau était un

peu foncée et couverte de petites rides. Cette disposition s'observe surtout sur le cou.

Toute la figure semble avoir été enduite d'une argile graisseuse, sale, et présente des fissures qui s'étendent dans toutes les directions.

Sur tout le crâne on observe des croûtes humides, d'un gris sale. Quelques-unes sont mélangées de sang.

Un fort écoulement de pus s'observe dans l'oreille gauche.

Sur le dos et sur la poitrine, les écailles sont semblables à celles qui recouvrent la figure, mais elles sont en bien plus grand nombre; elles tombent dans quelques endroits et laissent à découvert la peau d'un rouge foncé. Il en est de même du ventre. Les écailles se détachent en grande quantité.

Sur la figure, le cou, la poitrine, le ventre et le dos on n'aperçoit que des écailles; il n'y a ni excoriations ni sécrétions.

Le bras droit, depuis l'épaule jusqu'au poignet, est couvert d'écailles, surtout la face externe. Dans quelques endroits, la peau est un peu infiltrée; dans d'autres on observe des croûtes dures qui tiennent fortement à la peau; il y a aussi des excoriations fraîches. L'avant-bras droit présente une grande croûte pleine de fentes; les bords sont relevés; elle présente une couleur brun foncé, elle est immobile et indurée. A 1 ou 2 centimètres au-dessous de cette croûte, une certaine portion de la peau est rouge intense, infiltrée, un peu surélevée et couverte d'une membrane plissée sur quelques points de laquelle on voit du pus.

La main ne présente pas d'écailles. Le bras gauche présente un aspect semblable au bras droit; mais les écailles, les croûtes et les endroits infiltrés y sont encore plus nombreux.

La partie supérieure de la cuisse présente une excoriation de forme irrégulière dont la périphérie est infiltrée; près de l'excoriation on observe des bulles crevées.

Sur la face externe de la jambe, depuis son milieu jusqu'à la cheville, on trouve des croûtes, des excoriations et des taches pigmentées sur la peau saine. A la face interne il y a des bulles crevées.

Sur le pied, on aperçoit une membrane plissée au-dessous de laquelle il y a un liquide.

Des particularités semblables s'observent à la partie inférieure du dos, sur les fesses et sur les aines.

En résumé, nous voyons des bulles de grande dimension, des surélévations rouges de la peau sous lesquelles se trouve un liquide; en cet endroit la peau qui frotte sur les vêtements s'y colle et se salit et des croûtes apparaissent. Quand il n'y a pas de frottement, la membrane se dessèche et forme des écailles de dimensions diverses.

C'est la première fois que Claire Gniedkoff est malade. Elle est de constitution normale, mais la nutrition est très faible. Les ganglions cervicaux ont augmenté de volume. L'appareil musculaire, les os, les organes génitaux et les organes internes sont presque normaux.

La malade se plaint de faiblesses, d'insomnies, de fièvres, de frissons et de douleurs aux endroits excoriés; elle marche avec difficulté.

Le 12 décembre, dans quelques endroits, les excoriations et les bulles crevées furent remplacées par des eschares noires; toute la face prend une couleur rouge foncé et se couvre d'écailles, la diarrhée est violente. Le 18 décembre, la malade meurt.

Diagnostic. — *Pemphigus foliaceus.*

Autopsie. — Taille, 1^m,58. Poids, 39 kilogrammes. Poids du cerveau, 1145 grammes; poids du cœur, 277 grammes; des poumons, 1330 grammes; de la rate, 42 grammes; du rein droit, 135 grammes; du rein gauche 145 grammes; de la glande thyroïde, 11 grammes; du foie, 1830 grammes.

Le cadavre est très maigre. Les ganglions inguinaux ont un peu augmenté; ils présentent une pigmentation brunâtre. Le crâne est du type mésocéphalique; ses os sont de grosseur normale, mais ils sont un peu sclérosés. Les enveloppes du cerveau sont normales ainsi que la moelle allongée, le pont de Varole et le cervelet. Le tissu du cerveau offre une dureté moyenne.

Les organes de la poitrine ont une position normale. Le cœur a diminué de volume et sa partie droite est entourée d'une grande quantité de graisse. Les valvules sont sans changement. La glande thyroïde a de beaucoup diminué de volume. Elle est molle, rougeâtre.

Le lobe inférieur du poumon droit ne laisse passer qu'un peu d'air et son tissu est œdémateux.

Le poumon gauche est presque normal. La rate a doublé de volume et a pris une couleur gris-rouge; sa pulpe est mollasse. Le foie est jaune et sa capsule est uniformément lisse, la coupe est d'une couleur muscade. Les reins ont un volume normal; leur capsule s'enlève facilement. Les capsules surrénales ont une dimension et un aspect normaux. Dans la partie corticale droite se trouve une tumeur molle, de forme ronde et grande comme le petit ongle. Elle est de couleur gris pâle.

L'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin ne présentent pas de catarrhe.

Dans le tissu de l'utérus il y a deux fibromyomes de la grosseur d'un œuf de pigeon.

La consistance de la moelle épinière est normale; la moelle ne présente pas de changements; les nerfs périphériques des extrémités supérieures et inférieures sont sans modifications.

L'hypophyse a une consistance normale.

Examen histologique. — *Glande thyroïde.* — Les diverses parties de la glande thyroïde ont des formes et des dimensions différentes. Elles sont séparées par du tissu, qui le plus souvent affecte le plus souvent la forme de bandes. Elles se composent de follicules et d'îlots de cellules polymorphes.

Les follicules ont des formes et des dimensions diverses. Leur épithélium est tantôt cylindrique et tantôt cubique. Dans les plus grands, on ne trouve le plus souvent qu'une couche d'épithélium, mais dans les autres il y en a deux et quelquefois plus. Quelquefois certaines cellules de l'épithélium s'incurvent, avec le stroma de la glande, vers l'intérieur du follicule. Le plus souvent, ces follicules contiennent une substance granuleuse et quelquefois des amas colloïdes.

Les îlots se distinguent par leurs formes : ils sont ronds, ovales, coniques et cylindriques. Les formes rondes et ovales contiennent quelquefois des gouttes apparentes d'une substance colloïde, les formes coniques et cylindriques sont divisées par de fins filaments fibreux en segments qui renferment aussi quelquefois des gouttes colloïdes.

Quelques auteurs (Kaufmann) désignent tous ces changements sous le nom de *strumæ parenchymatosæ* (*adenomatosæ*), d'autres (Ribbert), sous le nom d'*adénome*.

Capsule surrénale droite. — Dans la zone corticale on observe une tumeur qui se compose des cellules de la capsule surrénale; mais ces cellules ont une plus grande quantité de protoplasme; elles ont deux noyaux ou plus et forment de petits îlots ronds, ovales ou allongés. Ces îlots sont très rapprochés les uns des autres et ne sont séparés que par de fins filaments de tissu conjonctif parmi lesquels on aperçoit des noyaux allongés ou fusiformes. Au milieu de la tumeur on trouve des îlots de cellules dont le protoplasma renferme de grandes et de petites vacuoles; d'autres fois leur protoplasma est réticulé.

Résumé. — Néphrite chronique parenchymateuse. Érysipèle de la face et de toute la jambe gauche. Péritonite purulente. Pleurésie sérofibrineuse et purulente. Surcharge graisseuse du cœur. Atrophie de la glande thyroïde et tumeur de la grosseur d'une noisette.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Prof. Pospeloff. *Protokol moskovsky venerologichtesky et dermatologichtesky obtchestwa*, Tom VII, page 42.

(2) Bourgsdorf. Osnowi outchenia o Pityriasis rubra Hebrae. Dissertation, Kasan, 1902.

(3) Prof. Podwisotsky. *Osnowi obtchei patologie*, 1906.

(4) Prof. Nikolsky. Grouppa pemphigus. *Wratchebnaya Gazetta*, 1902.

(5) Goundoroff. *Journal russe des maladies cutanées et vénériennes*, 1906, n°s 2, 3 et 5.

(6) Tchtenoff. *Journal russe des maladies cutanées et vénériennes*, 1902.

(7) Kopytowsky und Wielowieysky. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 1901, 1 et 2 heft.

(8) W. Peter. *Dermatologische Zeitschrift*, 1894, heft 4.

(9) I. Jadassohn. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 1894.

(10) Elsenberg. *Vierteljahresschrift für Dermatologie und Syphilis*, 1887.

(11) Poulain. *Bulletins de la Société anatomique*, juin 1899.

(12) Mario Oro. *Annales de Dermatologie et Syphiligraphie*, 1888.

(13) L. Brocq. *La Pratique dermatologique*, tome II, page 548 et suivantes.

VIII

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'AMYLASE

PAR

M. LOEPER et J. FICAÏ

(TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE DE L'HÔTEL-DIEU)

Le ferment amylolytique, ou amylase, est un des ferments les plus répandus dans le règne animal.

Claude Bernard l'a signalé dans le suc intestinal des mollusques; Léon Frédéricq dans le foie de l'arion et de l'octopus; Weinland, Brault et Loeper[1] dans le liquide des kystes hydatiques et dans les macérations d'ascaris et de tænia. Il paraît probable qu'au moins pour les mollusques et pour les crustacés, la formation de l'amylase appartient à la glande hépatique ou plutôt aux cæcums glandulaires de l'intestin moyen, qui la représentent chez les êtres inférieurs.

Au fur et à mesure que l'on s'élève dans la série animale, la formation de l'amylase se localise de façon plus élective encore sur les glandes annexes du tube digestif; et c'est une notion de physiologie élémentaire que la salive, le suc pancréatique et le foie de l'homme et des vertébrés en contiennent de notables proportions; mais il ne s'agit pas là d'une localisation exclusive; l'amylase existe encore dans divers liquides organiques.

Au cours de ces dernières années, les physiologistes et les cliniciens, à la suite de Magendie, de Claude Bernard, de Bial, se sont appliqués particulièrement à l'étude non plus

1. Brault et Loeper. *Journal de phys. et de path. générales*, 1903.

seulement des ferments glandulaires, mais aussi de ceux que contiennent la lymphe, les exsudats et le sang. L'amylase sanguine a fait l'objet des recherches fort intéressantes de Dastre, de Cavazzani, de Dubourg, de Castellino et de Paracca. MM. Achard et Clerc[1] ont montré l'intérêt pratique que présentaient les variations pathologiques du ferment sanguin et en ont tiré des conclusions importantes pour le diagnostic et le pronostic des maladies.

L'amylase, quelle que soit son origine et sa localisation, paraît jouir des mêmes propriétés fermentescibles, c'est-à-dire que son action s'exerce sur les matières amylacées du groupe amidon-glycogène, pour les transformer plus ou moins directement en sucre réducteur. On a discuté beaucoup sur la nature chimique de ce sucre réducteur. La transformation des matières amylacées par certains ferments comme l'amylase du malt, s'arrête à la formation de maltose : l'amylase pancréatique au contraire, l'amylase du sang, l'amylase hépatique même aboutissent à la production directe de glucose. L'identité du sucre obtenu par l'action de ces trois ferments permet de les classer dans la même catégorie et sans doute, comme le pensait Dubourg, de les identifier.

Pourtant leur action varie quelque peu avec la nature de la substance amylacée considérée, et, si le sucre produit est toujours du glucose, la quantité en est assez variable.

Dans nos recherches, il nous a semblé que l'amylase sanguine exerçait sur le glycogène une action plus considérable que sur l'amidon, c'est-à-dire que le taux du sucre formé dans le même espace de temps par le glycogène était plus élevé. Aussi avons-nous utilisé dans les diverses expériences que nous rapportons une solution de glycogène à 1 p. 100 de préférence à une solution d'amidon de même titre.

La technique employée par les auteurs n'est pas toujours identique, aussi les chiffres donnés ne sont-ils que rarement superposables : pourtant ils sont comparables et

1. Voir A. Clerc. Contribution à l'étude des ferments solubles du sérum sanguin. *Thèse de Paris*, 1902.

les conclusions que l'on peut tirer des travaux publiés concordent dans la majorité des cas.

Bial mélange 5 cc. de sérum à 50 cc. d'empois d'amidon additionné de 1 cc. de thymol en solution alcoolique à 10 p. 100 : au bout de vingt-quatre heures à 38° il recherche et dose le sucre formé.

Cavazzani emploie 1 cc. de sérum et 50 cc. d'empois à 1 p. 100.

Achard et Clerc[1] mélangent 1/2 cc. de sérum à 50 cc. d'empois d'amidon à 1 p. 100 auquel ils ajoutent 1 cc. de solution alcoolique de thymol à 10 p. 50 émulsionnée dans un égal volume d'eau. Au bout de vingt-quatre heures de séjour dans l'étuve à 38°, la solution est ramenée à son volume initial (53 cc.) au moyen d'eau distillée. On mélange 50 cc. de la liqueur et 5 cc. de solution d'acétate de plomb; on filtre et l'on dose le sucre par la liqueur de Fehling ferrocyanurée (5 cc. de liqueur de Fehling titrée = 0,005 de glucose).

C'est exactement cette technique que nous avons suivie avec cette seule différence que, au lieu d'employer une solution d'amidon, nous avons employé une solution de glycogène à 1 p. 100, après vingt-quatre heures de séjour à l'étuve à + 37°.

Nous rappellerons brièvement les variations physiologiques de l'amylase. Dans leurs travaux, Clerc, Castellino et Paracca ont montré que l'amylase sanguine, dont les chiffres à l'état normal oscillent autour de 0,15-0,20, chez l'homme adulte, varie peu sous l'influence du régime amylacé ou végétal, et même sous l'influence de l'âge, bien que le sang du fœtus paraisse très pauvre en hémodiastase; elle subit au contraire de notables modifications, du fait des infections aiguës ou des maladies chroniques. Tous les chiffres que nous avons constatés confirment ces propositions. Nous devons cependant faire remarquer, au moins en ce qui concerne l'animal, que l'introduction de substance amylacée dans la circulation sanguine nous a paru déterminer une

1. Achard et Clerc. *Soc. de Biologie*, juin 1901.

augmentation notable de l'hémodiastase. Après injections dans la veine de l'oreille des solutions à 1 p. 100 de glycogène et amidon nous avons en effet obtenu les chiffres suivants :

Lapin	*a*) 30 cc.	solution d'empois d'amidon. .		0,30
—	*b*) 30 —	—	glycogène	0,35
—	*c*) 40 —	—	—	0,36-0,38

On connaît les constatations intéressantes de Clerc sur le sérum du lapin, dont le pédicule rénal avait été préalablement ligaturé : elles traduisent une notable élévation de l'amylase, c'est-à-dire une véritable rétention sanguine de ce ferment et il est surprenant qu'elles n'aient pas attiré l'attention des auteurs sur les modifications de l'amylase au cours des néphrites. D'autre part, malgré l'hypothèse émise par quelques auteurs de l'origine pancréatique de l'amylase, on s'est jusqu'ici fort peu attaché à l'étude de ce ferment dans les maladies du pancréas et de l'intestin. Ce sont ces deux groupes d'affections que nous avons surtout étudiées au point de vue expérimental et au point de vue clinique, et nous croyons avoir pu préciser dans une certaine mesure le lieu d'origine et le mode d'élimination de l'amylase sanguine et même retrouver, dans un certain nombre de cas, comme les stigmates pathologiques de son accumulation ou de sa rétention dans l'organisme.

ORIGINE DE L'AMYLASE SANGUINE

Trois hypothèses sont en présence pour expliquer l'origine de l'amylase; l'une met en cause les éléments figurés du sang ou les éléments hématopoiétiques; l'autre fait intervenir l'action importante des microbes du tube digestif; la troisième enfin considère le pouvoir amylolytique du sang comme le reflet de celui des tissus.

1° La première hypothèse s'appuie sur la constatation d'amylase (Achalme) dans le pus, dans la lymphe. L'emprisonnement des grains d'amidon par les leucocytes, phénomène que nous avons constaté nous-mêmes en examinant les leucocytes de la rate, après injection de glycogène ou

d'amidon dans la cavité péritonéale, et aussi dans la circulation sanguine, semblerait également favorable à cette hypothèse. Mais Lépine et Barral, Bial, Clerc en ont fait justice en montrant que le sérum privé des éléments cellulaires était aussi riche que le plasma oxalaté.

2° Dubourg s'est rallié à l'hypothèse de M. Duclaux, à savoir que l'amylase sanguine est sécrétée par les microbes intestinaux ; cette opinion se trouve en désaccord formel avec la constance et même l'abaissement du pouvoir amylolytique du sérum dans plusieurs cas de putréfaction intestinale considérable.

3° La plupart des auteurs se déclarent partisans de l'origine glandulaire de l'hémodiastase ; les uns en localisent la production dans le foie, d'autres dans le pancréas, d'autres dans les glandes salivaires, d'autres dans l'ensemble des glandes de l'organisme.

Il nous a semblé que la plus grande partie de l'hémodiastase avait une *origine pancréatique*, et les expériences que nous avons faites, croyons-nous, sur ce point, sont assez démonstratives. On savait déjà que l'ablation du pancréas est suivie, chez l'animal, d'une diminution très notable du pouvoir amylolytique du sérum (Lépine et Barral, Kaufmann) ; que les lésions pancréatiques s'accompagnent, chez l'homme, d'une diminution de l'activité saccharifiante (Lépine). Aussi était-on en droit de conclure que le ferment prend son origine dans les cellules glandulaires du pancréas, dont il constituerait, comme dit Clerc, « une sorte de sécrétion interne ». Mais c'est précisément sur le mécanisme de cette sécrétion que notre opinion diffère sensiblement de celle de ces derniers auteurs. En effet, si au lieu d'extirper le pancréas, on jette une ligature sur le canal de Wirsung, on constate une chute rapide du pouvoir amylolytique :

	Sang avant.	Sang après.
Chien I.	0,25	0,08-0,06
— II.	0,15	0,06

Il paraît évident, d'après ces deux dosages, que la diminution de l'activité sanguine est due non pas à une sécrétion

interne du ferment, ou même à sa résorption pancréatique, mais bien à l'arrêt de l'écoulement du suc pancréatique dans l'intestin.

C'est à cette conclusion que conduisent encore les recherches suivantes, qui nous montrent l'augmentation de l'amylase sanguine, lorsqu'on emprisonne le suc pancréatique dans l'intestin, et que l'on augmente ainsi sa résorption. Deux lapins normaux ont été examinés après ligature de la terminaison de l'iléon [1]. Les chiffres obtenus furent les suivants :

	Sang avant.	Sang après.
Lapin I	0,15	0,42
— II.	0,10	0,35

L'élévation est des plus manifestes et témoigne d'une augmentation de la résorption intestinale.

Si on étudie le pouvoir amylolytique du contenu de l'intestin ainsi obstrué, on le trouve infiniment plus élevé que celui du lapin normal = 0,35 + 0,38. Cette élévation de l'amylase intestinale est une preuve indéniable de sa rétention.

On sait que la pilocarpine augmente notablement le pouvoir amylolytique du sérum ; elle augmente aussi la quantité de suc pancréatique; qu'on injecte, comme nous l'avons fait, de la pilocarpine à un lapin, et qu'on ligature son intestin au niveau de l'iléon, on obtient un chiffre d'amylase sanguine qui peut dépasser 0,83.

Nous avons pu recueillir chez l'homme un certain nombre d'observations qui sont en quelque sorte calquées sur les observations expérimentales. Dans deux cas d'occlusion intestinale, l'une intermittente et consécutive à un néoplasme, l'autre d'origine herniaire et guérie par intervention chirurgicale, nous avons observé les chiffres de 0,50 et 0,47 pendant la période d'occlusion, et, aussitôt l'obstacle levé et le fonctionnement de l'intestin rétabli, nous n'obtenions plus que 0,25 et 0,20.

Il est intéressant de constater que les obstructions simples, la constipation même passagère, à plus forte raison

1. M. Loeper et J. Ficai. Origine pancréatique de l'amylase, et sa résorption dans l'intestin. *Soc. Biologie*, juillet 1907.

durable, entraînent des modifications de même sens, quoique moins accentuées, que l'étranglement complet; et, d'autre part, que la diarrhée entraîne des modifications inverses, parce qu'elle diminue précisément cette résorption intestinale, que la constipation, au contraire, augmentait.

	Amylase sanguine.
Diarrhée.	0,15
—	0,08
—	0,08
Constipation opiniâtre . . .	0,25
Après la purgation.	0,10

A ces chiffres, nous pouvons, d'ailleurs, ajouter ceux que nous puisons au hasard dans le travail de Castellino et Paracca.

Diarrhée.	0,05
Occlusion intestinale. . . .	0,35

Dans un travail récent, MM. Ambard, Binet et Stödel[1] ont fait voir, après von Jaksch, Léo, Morau, que l'amylase intestinale était abondante dans les selles des diarrhéiques, et faible, au contraire, dans les selles des constipés. Ces constatations sont parfaitement d'accord avec nos recherches sur l'amylase sanguine. Si donc l'amylase sangine varie avec la diminution ou l'augmentation des sucs intestinaux, c'est qu'elle se résorbe le long du tractus gastro-intestinal et, si d'autre part cette amylase diminue au point de disparaître presque complètement à la suite de la ligature du canal pancréatique, c'est que la plus grande partie du fermenta son origine dans la sécrétion externe du pancréas[2].

ÉLIMINATION DE L'AMYLASE SANGUINE

La totalité de l'hémodiastase n'est pas utilisée ou détruite; une grande partie doit être éliminée. Depuis de longues années (Röhmann, Dastre) on a constaté la richesse de la lymphe en diastase et on peut conclure de cette observation une sorte de répartition dans les tissus de ce fermen-

1. AMBARD, BINET, STÖDEL. Mesure de l'activité pancréatique par l'examen de l'amylase fécale. *C. R. Soc. Biologie*, juin 1907.

2. Nous disons « la plus grande partie » car il n'est pas impossible, en effet, que l'amylase salivaire puisse se résorber, elle aussi, le long du tractus intestinal.

amylolytique. Les glandes qui, dans l'organisme, accomplissent une fonction d'excrétion contribuent à éliminer l'amylase en excès comme un grand nombre d'autres produits; les glandes sudoripares ont une importance minime et la sueur, d'après Gaube, ne saccharifie que légèrement l'empois d'amidon; mais les reins, ainsi que l'ont montré les travaux de Béchamp et de Dubourg, en éliminent une très forte proportion.

Les quelques recherches que nous avons faites à l'état normal nous ont montré que l'urine d'un homme adulte contenait habituellement un chiffre d'amylase sensiblement égal à celui du sang, soit 0,25-0,20-0,15[1], mesuré par la saccharification du glycogène. On doit évidemment tenir grand compte de la quantité d'urine émise par le sujet et l'activité amylolytique que nous donnons correspond à 1 200 centimètres cubes d'urine ; elle diminue quand l'urine augmente et s'élève quand le volume est moins considérable. Il est à remarquer que le régime amylacé chez l'homme de même que l'injection intra-veineuse de glycogène ou d'amidon chez l'animal d'expérience augmentent le taux de l'amylase urinaire.

			État.
Maladies infectieuses.	Pneumonie	0,50-0,60	
	—	0,20-0,17	Défervescence.
	—	0,13	Guér. 21e jour.
	Fièvre typhoïde	0,10	
	Endocardite aiguë	0,13	
	Rhumatisme	0,07	
	Pleurésie	0,12	
Maladies chroniques.	Tuberculose	0,17-0,20	
	Cachexie sénile	0,08	
	Diabète	0,13	
Maladies intestinales.	Étranglement intestinal	0,47	Pendant l'occlusion.
		0,50	
		0,13	Après l'opération.
		0,17	
		0,20	
	Occlusions expérimentales.	0,50	Avant la ligature.
		0,15	
		0,83	Après la ligature.
		0,62	

1. M. Loeper et J. Ficaï La valeur clinique de la lipase et de l'amylase urinaires. *Soc. Biologie.* Paris, 1907.

Maladies intestinales.	Ligature du canal de Wirsung	0,20 0,25	Avant.
		0,07	Après.
Néphrites.	Imperméables	0,07 0,13 0,10 0,07	Pour 900 cc. d'urines.
	Néphrite aiguë	0,22	Pour 1 500 cc. d'urines.
	Hématurie	0,16	
	Dégénérescence amyloïde	0,17 0,15 0,20	Pour 4 000 cc. d'urines.

Ces chiffres nous montrent l'augmentation de l'amylase urinaire dans les maladies aiguës, la diminution dans les maladies chroniques ou infectieuses prolongées, et la diminution aussi dans le diabète, fait qui a été déjà signalé par les auteurs. Mais l'observation la plus intéressante et sur laquelle nous reviendrons plus loin est tirée de l'examen de l'obstruction intestinale et des néphrites. L'augmentation est constante dans l'occlusion et la diminution est constante dans les néphrites imperméables.

On est en droit de se demander si l'amylase urinaire vient uniquement du sang ou si elle n'est pas en partie sécrétée par le parenchyme du rein. Les dosages que nous avons faits sur près de vingt animaux (lapins, cobayes et chats) nous ont montré, même dans la néphrite aiguë où la lipase est si abondante, la pauvreté du parenchyme en ferment amylolytique. Si même ce ferment existe dans la macération du rein, il est localisé dans la pyramide, c'est-à-dire dans l'urine même que contiennent les tubes. Il y a déjà là un argument en faveur de l'origine exclusivement sanguine de l'amylase urinaire. Mais un autre argument est tiré de l'examen comparatif du sang et des urines. Il est certain que l'amylase pancréatique traverse très bien le parenchyme rénal; si l'on injecte une certaine quantité de ce ferment dans le sang d'un lapin, le chiffre de l'amylase

1. M. Loeper et J. Ficaï. Les ferments du rein. Activité lipasique de la glande rénale, *Société de Biologie*, juin 1907.

sanguine et celui de l'amylase urinaire s'élèvent parallèlement :

Sang.	0,50 — 0,62 — 0,74
Urines.	0,80 — 0,50 — 0,62

Dans les infections, dans l'occlusion intestinale on observe des augmentations parallèles; dans les diarrhées et les affections chroniques des diminutions.

	Sang.	Urines.
Pneumonie.	0,40	0,35
Occlusion.	0,83	0,62
	0,42	0,20
Cachexie.	0,08	0,08
	0,08	0,08
Ligature du pancréas chez le chien.	0,07	0,07

Lorsque le rein est normal, les modifications du sang et de l'urine sont donc absolument de même ordre.

Il y a quelques années, MM. Achard et Clerc[1] ont mis en évidence ce fait intéressant que, à la suite de la ligature du pédicule rénal chez le lapin, le taux de l'hémodiastase s'élevait notablement. Si nous nous transportons sur le terrain clinique nous vérifions l'exactitude de cette observation.

	Sang.	Urines.
Néphrites imperméables.	0,27	0,13
	0,41	0,07
Néphrite aiguë perméable..	0,15	0,10
Rein amyloïde perméable..	0,15	0,15
	0,20	0,20

La conclusion de ces quelques dosages est que, dans les affections rénales où la perméabilité reste intacte (amyloïde), l'amylase sanguine ne subit aucune élévation. Par contre l'imperméabilité rénale entraîne une augmentation dans le sang de l'hémodiastase, on peut même dire une rétention, puisque l'activité amylolytique de l'urine s'abaisse au lieu de s'élever parallèlement. Cette rétention n'est pas exclusivement sanguine ; en effet, si l'on constate peu d'amylase

1. Achard et Clerc. *Soc. Biologie*, 1902.

dans le liquide d'œdème (Clerc) on peut en retrouver une proportion beaucoup plus notable dans le liquide pleural des urémiques (0,28) que dans le liquide pleural normal (0,14), phénomène qui traduit une répartition dans les tissus de l'amylase en excès et vient une fois de plus démontrer cette tendance à la régulation et à l'équilibre sur laquelle l'un de nous avec M. Achard avait attiré l'attention pour diverses substances.

Il y a plus, on peut tirer du rapport $\frac{\textit{Amylase sanguine}}{\textit{Amylase urinaire}}$, en clinique, quelques indications touchant le fonctionnement même et la perméabilité de la glande rénale.

CONSÉQUENCES DE L'AUGMENTATION DE L'AMYLASE SANGUINE

D'après ce que nous venons de voir, il existe dans l'organisme trois causes d'augmentation de l'amylase du sang et des tissus :

1° L'augmentation de la sécrétion pancréatique ;

2° L'accélération ou l'exagération de la résorption intestinale ;

3° L'imperméabilité rénale.

Si nous sommes assez mal fixés sur la première de ces causes, nous venons de montrer comment peuvent agir les deux autres.

Quelles qu'elles soient, elles ont toutes pour conséquence une *hyperamylasémie*.

Il est fort probable que cet excès d'amylase dans le sang et les tissus peut déterminer sinon des accidents ou des lésions marqués, du moins des troubles du fonctionnement et de la nutrition cellulaires.

Quand on injecte dans le sang d'un animal de l'amylase pancréatique, on observe pendant la vie une *augmentation du sucre du sang* (2 gr. 80) et de la *glycosurie* (3 cas positifs). Cette glycosurie même semble se renouveler à chaque nouvelle injection. Lorsqu'on tue l'animal, on peut constater une *disparition* presque complète du *glycogène hépatique* et même une diminution du glycogène des cartilages qui est pourtant infiniment moins sensible. On ne peut s'em-

pêcher de rapprocher de ces phénomènes, consécutifs à l'hyperamylasémie artificielle, ceux que nous avons retrouvés dans tous les cas où existe une accumulation d'amylase sanguine : diminution du glycogène hépatique et hyperglycémie quelques heures après la ligature expérimentale de l'intestin, diminution du glycogène et hyperglycémie après la ligature du pédicule rénal; enfin glycosurie observée chez le lapin dans deux cas d'obstruction intestinale provoquée.

La glycosurie a été signalée dans les urines des malades atteints d'occlusion intestinale par Vincent. Nous-mêmes l'avons observée dans les deux cas que nous rapportons plus haut, passagère il est vrai, mais assez abondante (3 gr.); elle se montra intermittente comme les phénomènes d'occlusion dans notre observation de néoplasme intestinal. Nous aurions tendance à attribuer cette glycosurie à l'augmentation du ferment amylolytique plutôt qu'à on ne sait quelle action toxique indéterminée et hypothétique. Cette théorie pathogénique pourrait sans doute s'appliquer à certaines glycosuries observées chez les constipés et chez quelques dyspeptiques.

La notion de la résorption intestinale de l'amylase pancréatique est d'un certain intérêt au point de vue de la physiologie pathologique. Elle permet de supposer que les autres ferments du pancréas traversent eux aussi la paroi de l'intestin. Il serait intéressant de rechercher au cours des affections pancréatiques ou intestinales quelle part leur revient dans la production de certaines lésions des organes et des tissus.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Précis de Chimie physiologique, par MAURICE ARTHUS, Professeur de Physiologie à l'Université de Lausanne. *Cinquième édition, revue et augmentée.* 1 vol. in-8° de VI-427 pages (*Collection des Précis Médicaux*), avec 111 figures dans le texte et 2 planches hors texte en couleurs, cartonné toile souple, 6 fr. Paris, 1907. Masson et Cie, éditeurs.

Pour connaître les phénomènes de la nutrition, qui constituent l'un des chapitres les plus importants de la physiologie, il est nécessaire de posséder certaines notions élémentaires de chimie physiologique. Au moment où a paru la première édition de ce livre, il n'existait pas d'ouvrage dans lequel l'étudiant pouvait trouver exposé le minimum de ces notions chimiques fondamentales : — les traités de physiologie supposaient connues ces notions, ou s'ils contenaient un chapitre de chimie physiologique, ce chapitre ne réunissait pas tous les faits indispensables à la compréhension des autres parties de l'ouvrage ; — les traités de chimie physiologique renfermaient les notions utiles aux physiologistes, disséminées au milieu de beaucoup d'autres qui n'ont d'intérêt que pour les chimistes, sans qu'il fût possible à l'étudiant de reconnaître dans cet ensemble l'indispensable et le superflu. Ce livre, intermédiaire aux traités de chimie physiologique et aux traités de physiologie, a été écrit pour combler cette lacune et présenter aux étudiants *toutes les notions chimiques nécessaires et rien que les notions chimiques nécessaires pour l'étude de la physiologie.*

Il répondait évidemment à un besoin, ainsi qu'en témoignent ses quatre éditions françaises épuisées en douze ans, les deux éditions de sa traduction allemande et sa traduction russe. Il a incontestablement favorisé le développement des études physiologiques, dont le niveau, dans les pays de langue française, est notablement supérieur à ce qu'il était au siècle dernier.

L'auteur s'est toujours efforcé, dans les éditions successives, de conserver à ce livre son caractère primitif de simplicité, tout en le tenant au courant des développements rapides de la physiologie. Il a dû y introduire de nouvelles notions sur la constitution et la structure de la molécule protéique et de ses produits de désintégration, un chapitre sur les enzymoïdes, des renseignements sur la composition des aliments et les méthodes adoptées pour leur analyse, des données importantes sur la composition et le mode d'action des sucs digestifs, des indications sur les glandes vasculaires sanguines, etc., sans lesquels nombre de questions physiologiques à l'ordre du jour seraient incompréhensibles. Malgré ces additions successives qu'il a dû recevoir, ce livre reste *le livre élémentaire contenant le minimum de ce que doit savoir aujourd'hui l'étudiant en physiologie* et tous les renseignements qui peuvent être utiles au médecin dans sa clientèle.

Examen et Séméiotique du cœur, par le Dr Pierre Merklen, Médecin de l'Hôpital Laënnec. — Inspection; Palpation; Percussion; Auscultation. Troisième édition entièrement refondue. 1 vol. petit in-8° de *l'Encyclopédie des Aide-Mémoire*. Broché, 2 fr. 50. Cartonné toile, 3 fr. Paris, 1907. Masson et Cie, éditeurs.

La publication de cette troisième édition de l'*Examen et Séméiotique du cœur* a été retardée de près de deux ans par la longue maladie et par la mort du regretté Dr Pierre Merklen. — Le travail préparatoire de cette nouvelle édition avait été commencé et poussé fort loin par l'auteur. Son élève, le Dr Jean Heitz, a rédigé d'après l'enseignement et les notes du maître les parties non terminées de l'ouvrage et s'est chargé de la mise au point définitive.

Étant donnée l'importance prise par certains chapitres, il a été indispensable de diviser le sujet en deux parties distinctes.

Le présent volume comprend l'examen direct du cœur: inspection, palpation, percussion, auscultation. Destiné aux jeunes médecins et aux étudiants, il contient l'étude clinique des principaux signes physiques tirés de cet examen, c'est-à-dire la manière de les rechercher au lit du malade et les indications qui en découlent pour le diagnostic et le pronostic.

Un second volume, qui paraîtra incessamment, comprend l'étude du rythme normal du cœur et de ses modifications.

Traitement de la Syphilis, par MM. L. Jacquet, Médecin de l'hôpital Saint-Antoine. et M. Ferrand, Interne à l'hôpital Broca. 1 vol. petit in-8° de *l'Encyclopédie des Aide-Mémoire*. Broché 2 fr. 50. Cartonné, 3 fr. Paris, 1907. Masson et Cie, éditeurs.

On trouvera, dans ce volume clair et précis, tout ce qu'il est nécessaire de savoir, non seulement pour traiter tel accident syphilitique déterminé, mais pour traiter un syphilitique. Ce qui en fait l'originalité, c'est que, loin d'éviter les difficultés nombreuses qui se rencontrent au cours d'un pareil exposé, les auteurs y ont au contraire insisté, s'efforçant chaque fois d'indiquer les moyens les plus rationnels de les surmonter.

Cherchant à faire œuvre pratique, ils se sont surtout préoccupés de donner au praticien une *direction générale* du traitement spécifique, tout en montrant la nécessité d'un traitement en quelque sorte *individuel,* aussi protéiforme que le mal auquel il s'adresse. Ils exposent avec soin les problèmes complexes qui se posent si souvent au médecin : le mariage des syphilitiques et la protection de leur descendance; le traitement de la syphilis pendant la grossesse; le traitement de l'hérédo-syphilis.

Pour faire face aux multiples difficultés qui se présentent, il est nécessaire de connaître les indications précises des divers modes d'administration du mercure, de l'iodure et de leurs dérivés. Ce livre, au courant des travaux les plus récents, permet au lecteur de faire un choix judicieux et raisonné parmi les nombreux médicaments proposés dans ces dernières années. Il y trouvera même exposé le traitement de l'atoxyl, s'il veut prendre la responsabilité de cette dangereuse médication.

Enfin, le traitement *local* des accidents syphilitiques, aux différentes périodes, et de quelques-unes de leurs complications, d'un traitement particulièrement délicat (phagédénisme, syphilis précoce maligne), fait l'objet de la dernière partie.

Le Gérant : Pierre Auger.

19e Année. **Novembre 1907.** **N° 6.**

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

SUR L' « ECZÉMA MARGINATUM » DE HEBRA

« TRICHOPHYTIE INGUINALE » ET SON PARASITE[1]

(*Epidermophyton inguinale*, SABOURAUD)

PAR

R. SABOURAUD

Chef du laboratoire de la Ville de Paris à l'hôpital Saint-Louis.

(PLANCHES XVII EN XVIII)

DEUXIÈME PARTIE — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Généralités. — J'insisterai d'abord sur un caractère tout à fait particulier du parasite qui nous occupe, exemple unique dans la série des champignons trichophytiques auxquels celui-ci se rattache par ses caractères.

Contrairement aux mœurs de tous les trichophytons connus, celui-ci reste exclusivement confiné dans l'épiderme corné sans jamais atteindre le poil, bien qu'il végète souvent et abondamment dans l'épiderme corné des régions pilaires.

La localisation première de ce dermatophyte aux plis naturels lui constitue une deuxième caractéristique personnelle et exclusive. Je ne l'ai jamais rencontré dans une

1. Voir le numéro de septembre.

lésion de trichophytie banale, de la surface du corps, à moins que ce ne fût une lésion secondaire dérivée d'une lésion primitive inguinale ou axillaire. Encore ces lésions dépaysées sont-elles le plus souvent abortives et de durée brève, et s'éteignent spontanément. Aucun trichophyton ne présente de caractères analogues et ne végète plus facilement dans les plis que sur la peau sèche et aérée, au contraire. Ainsi, je n'ai pas une seule fois rencontré dans un pli inguinal ou axillaire un trichophyton banal, et toutes les lésions trichophytoïdes des plis que j'ai étudiées m'ont donné à la culture le même parasite, celui-là[1].

Ainsi, bien que ce parasite se rapproche beaucoup des trichophytons, il forme, dans ce groupe, une espèce sans équivalent. Ceci sera prouvé lorsque nous étudierons sa morphologie en culture. Et la maladie qu'il détermine apparaît aussi uniforme, aussi univoque, aussi spécifique, que l'*Erythrasma* ou le *Pityriasis versicolor*.

Sur une trentaine de cas observés, j'ai pu en soumettre une quinzaine à l'étude expérimentale. Tous m'ont fourni la même culture, et non pas seulement les cas, qui, provenant d'une même épidémie, avaient eu un même premier cas pour commune origine, mais tous les cas, sporadiques ou épidémiques, que j'ai étudiés.

Enfin, le seul caractère fourni par Dubreuilh concernant la culture obtenue par Sabrazès, de l'épidémie de Bordeaux, suffit à peu près à faire affirmer qu'il s'agissait de la même espèce, car sur les milieux peptonisés et sucrés, la couleur jaune citron de la culture est très assurément son caractère primordial et distinctif[2].

Ainsi le parasite que je vais étudier, bien qu'il doive, sans doute, prendre place à côté des trichophytons déjà

1. Je répète que j'excepte de toute cette étude l'érythrasma qui est une épidermophytie de même siège (pli inguinal et face interne de la cuisse) mais dont le parasite, le *Microsporum minutissimum* de Burckhardt (1859) se distingue aisément de tous les trichophytons par son extrême petitesse, ses caractères morphologiques spéciaux et l'impossibilité où nous sommes d'en obtenir la culture.

2. Je ferai remarquer plus loin une importante cause d'erreur, sur ce point, provenant de la transformation pléomorphique de cette culture première en une culture duveteuse blanche plus vivace.

décrits, se présente avec des caractères d'exception, soit en ce qui concerne sa morphologie en culture et sa culture, comme je le montrerai plus loin, soit en ce qui concerne sa constante identité, ses mœurs spéciales et celles de la maladie qu'il détermine.

J'étudierai d'abord le parasite, dans sa vie parasitaire au sein de l'épiderme corné, j'étudierai ensuite ses cultures, et puis ses caractères morphologiques en culture, enfin les résultats d'ailleurs négatifs des inoculations de sa culture sur l'homme et sur l'animal.

I. — ÉTUDE MICROSCOPIQUE EXTEMPORANÉE

A. *Techniques.* — Comment se rendre compte immédiatement de la nature parasitaire de l'*Eczema marginatum?* telle est la première question qui se pose dans l'étude expérimentale de cette affection. Cette question en comprend d'ailleurs deux autres : Où recueillir les échantillons d'examen et comment les préparer?

1° Sur le premier point, il est bien simple de répondre. Prenez toujours les squames à examiner sur le rebord marginé rouge de la lésion, jamais dans l'aire, que ce rebord circonscrit, surtout si cette aire est déjà grande. On est souvent tenté de faire le contraire, car la large surface de la lésion déjà guérie, bordée de rouge, et de teinte un peu bistrée, est restée finement desquamante, et, souvent, plus même que le bord rouge qui la limite. Cependant si l'on prend pour matériel d'examen et de culture cette poussière épidermique du centre de la lésion guérie, le parasite peut n'y être plus ni visible ni cultivable. Et c'est en ce fait qu'il faut voir la cause de presque toutes les erreurs de diagnostic auxquels cette affection a donné lieu.

Il semble que le parasite soit en grande partie expulsé de l'épiderme avec son exfoliation au niveau de la lésion marginée, et que l'épiderme irrité continue de s'exfolier visiblement plusieurs fois, même après l'expulsion plus ou moins complète du parasite. Si donc on examine les squames de cette exfoliation secondaire, on pourra n'y trouver aucun mycélium et éliminer à tort l'idée d'une épidermo-

phytie en s'appuyant sur une insuffisante vérification expérimentale.

Une autre erreur peut provenir de l'examen négatif des poils de la lésion, au niveau même du bord rouge qui indique son activité. Car comment supposer une trichophytie respectant le poil dans une région pilaire? Il est possible que ce symptôme négatif ait contribué plusieurs fois à appuyer des diagnostics erronés.

Donc il faut recueillir les matériaux d'examen au niveau de la marge rouge. Le plus simple moyen très connu des dermatologistes consiste à stériliser deux lames de verre, à se servir de l'une comme d'un plateau pour recevoir les squames que l'on détache en raclant la peau avec le bord tranchant de l'autre. La cueillette une fois faite, si on ne doit pas procéder de suite à l'examen, on couvre une lame avec l'autre, et on les roule ensemble dans un papier.

2° Pour l'examen, on peut se servir de deux méthodes : examen extemporané sans coloration, ou examen après coloration. L'examen extemporané, sans coloration, se fait en traitant une squame par une solution de potasse à 40 p. 100 entre une lame et une lamelle. La potasse dissout les éléments épidermiques et ne touche pas à la cellulose du parasite qui devient visible si on l'examine à un grossissement de 350 diamètres, en diaphragmant étroitement. Ces préparations ont l'inconvénient d'être d'une conservation impossible.

Les préparations colorées comportent une technique tout autre. On prend les squames les plus minces que le raclage ait pu prélever, on les dégraisse dans du chloroforme, ensuite on les mordance en les portant dans de l'acide formique qu'on chauffe jusqu'à ébullition; on y laisse les squames deux ou trois minutes. On lave ensuite à l'eau distillée et on colore par immersion dans le bleu boraté de Sàhli pendant une minute environ[1].

1. *Bleu boraté de Sahli :*

Eau distillée	40	parties.
Solution aqueuse saturée de bleu de méthylène	24	—
Solution de borax à 5 p. 100	16	—

Mêler ensemble, laisser reposer un jour et filtrer.

Bien décolorer à l'alcool absolu. Passer au xylol et monter au baume. Ces préparations sont de conservation indéfinie.

B. *Description du parasite dans la lésion.* — Le parasite est toujours composé d'éléments mycéliens, mais ils sont très polymorphes. Leur aspect le plus ordinaire est celui que nous fournit la figure 1 et qui est très caractéristique.

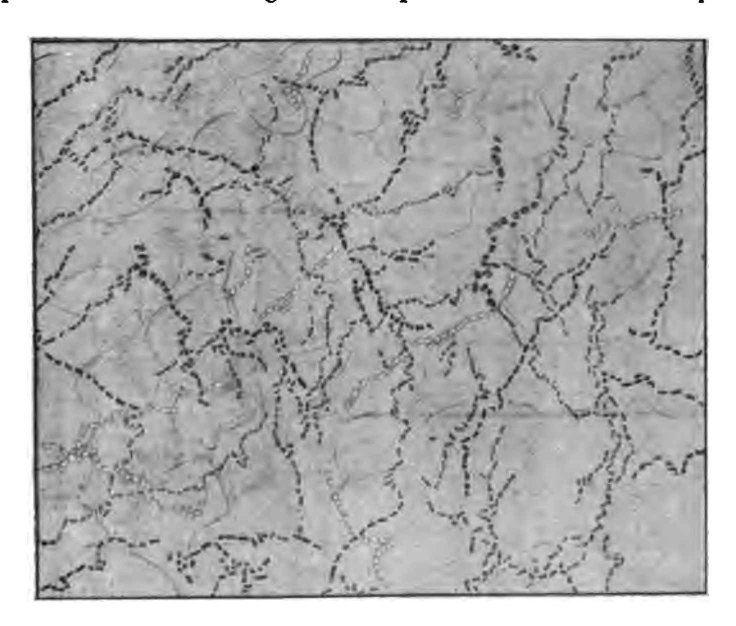


Fig. 1. — Malade Tanc..., jeune homme, 25 ans. — Réseau mycélien de l'*Epidermophyton inguinale* dans une squame épidermique de la bordure de la lésion (260/1 diam. sans coloration). Remarquer les éléments quadrangulaires du mycélium et sa fragilité. Des agglomérats de cellules dissociées rompent la régularité du filament.

Un réseau de filaments mycéliens s'est développé horizontalement entre les couches de l'épiderme corné. Ces filaments sont composés de cellules quadrangulaires disposées bout à bout et dont le diamètre transversal varie peu, tandis que leur diamètre longitudinal varie du simple au triple (fig. 2); cellules à double contour comprenant une enveloppe cellulosique assez épaisse et un protoplasma très peu granuleux. Le diamètre extérieur des filaments est de

4 à 5 μ environ. Ces filaments sont fragiles; les manœuvres de montage de la préparation les dissocient. Alors

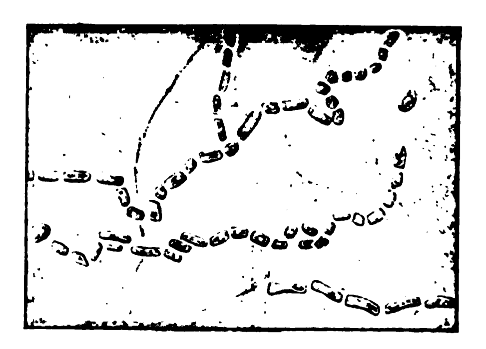


Fig. 2. — Fragment de la préparation précédente, à 850/1 diamètres, montrant la structure élémentaire du parasite.

les cellules quadrangulaires se séparent les unes des autres,



Fig. 3. — **Jacques de L... — Réseau mycélien dans une squame d'épidermophytie inguinale; filaments formés de cellules olivaires (260/1 diam.).**

puis s'accolent entre elles, ce qui rompt la régularité des filaments. Ces figures sont caractéristiques et je ne les ai

observées que dans l'Épidermophytie inguinale. La préparation 4 : Jacques de L...., 24 ans, sportsman, présente un autre aspect du même parasite. On y retrouve sur un plan, profond, les filaments à cellules quadrangulaires déjà décrites. Mais on y voit surtout des chaînes de cellules oblongues ou ovoïdes, plus ou moins longues, renflées dans le sens transversal et pouvant atteindre 7 à 8 μ de diamètre.

Il semble (fig. 5) qu'on voie en chaque cellule un ou

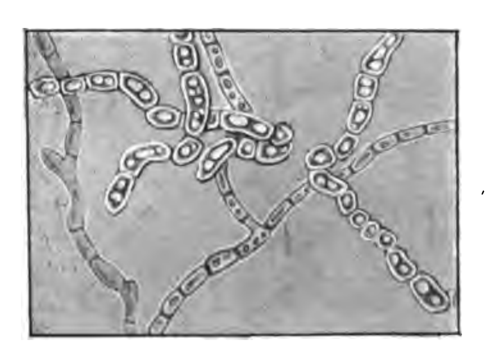


Fig. 4. — Fragment de la préparation précédente à 850/1 diam., montrant la structure élémentaire du parasite.

plusieurs noyaux, mais ce sont des agglomérations protoplasmiques sans réaction nucléaire aux colorants basiques. On peut voir, en cette figure 4, comment se font les bifurcations mycéliennes. Au milieu d'un filament mycélien préformé, une cellule émet, ordinairement à une de ses extrémités, un bourgeon latéral qui devient l'origine d'une nouvelle file de cellules formant un filament mycélien nouveau.

La figure 5 provenant du même malade nous montre encore un autre aspect du même parasite.

Ici les rubans mycéliens sont pour la plupart solides, et le montage de la préparation ne les brise pas. On observe que les filaments ont des bords réguliers et que les cellules y sont comme incluses. Cependant certains filaments sont déjà composés de cellules plus mûres. Le ruban qu'elles forment est moins régulier, plus moniliforme. Chaque cel-

lule s'y dessine avec sa forme propre (fig. 6) et l'on devine qu'elle se détacherait plus facilement. Remarquer aussi que



ig. 5. — Jacques de L... — Rubans mycéliens faits de cellules incomplètement mûres et non déhiscentes (260/1 diam. sans coloration).

dans le filament jeune (à droite, fig. 6) on ne voit aucune





Fig. 6. — Deux fragments de la préparation précédente à 850/1 diam. montrant la double structure élémentaire du parasite. A droite, filament jeune ; à gauche, filament plus vieux.

granulation protoplasmique, tandis que les cellules du filament plus vieux (à gauche, fig. 6) en sont pleines.

La figure 7 provient d'une autre malade Mme V..., et ses deux parties soulignent encore mieux la différence qui existe entre le filament mycélien jeune (à gauche, fig. 7) et le filament adulte (à droite, fig. 7) dont les éléments sont déhiscents.

D'un côté c'est le mycélium rubané régulier, résistant, grêle, de l'autre les chapelets d'éléments olivaires, plus



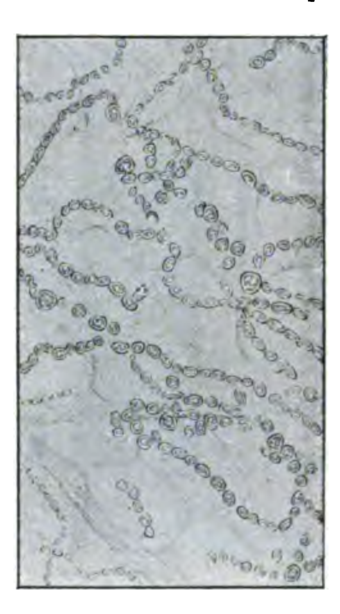


Fig. 7. — Mme V... — Deux fragments d'une même préparation. Squame de la marge d'une épidermophytie axillaire. A gauche, mycéliums rubanés jeunes ; à droite, chapelets d'éléments olivaires, adultes, granuleux, déhiscents (260/1 diam.).

gros, déhiscents, souvent difformes, remplis des granulations protoplasmiques qui semblent annoncer la maturité cellulaire, et que la figure 8 met en évidence. Cette même figure montre un ruban mycélien de 4 μ de diamètre et une cellule bossuée de 16 μ. Ce sont les dimensions extrêmes que ce parasite peut présenter[1].

1. Il n'est pas sans intérêt de rappeler après l'examen des préparations précédentes que la préparation microscopique de l' « herpès inguinal » placée par Devergie dans son traité pratique des maladies de la peau, 2e édition,

C. *Résumé. Conclusions.* — Résumons les caractères principaux de l'*Epidermophyton inguinale* dans sa vie parasitaire, nous pourrons dire d'abord qu'il ne s'attaque jamais au poil mais seulement à l'épiderme.

En second lieu ce parasite se développe et prolifère dans l'épiderme corné au pourtour de la lésion qu'il crée ; la lésion faite il devient plus rare ; si bien qu'on peut ne plus le trouver sur les endroits où la lésion a passé, mais seulement dans les points où elle progresse.

Enfin les caractères propres du parasite sont polymorphes. Ses éléments jeunes constituent des mycéliums ru-

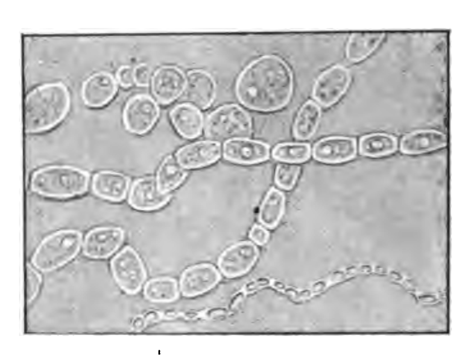


Fig. 8. — Un fragment de la préparation précédente montrant l'énorme différence de dimension et de caractères des deux sortes d'éléments cellulaires qu'elle contient.

banés, septés en cellules quadrangulaires et rectangulaires de 4 μ de diamètre. Quand les filaments vieillissent, les cellules qui le composent prennent plus de volume, s'arrondissent, et transforment le ruban fin en un gros chapelet d'éléments ovoïdes. En même temps les cellules se chargent de granulations protoplasmiques qu'on pourrait prendre, à tort, pour des noyaux, mais qui n'ont aucune élection basophile. Alors, les cellules mycéliennes deviennent déhiscentes. On n'a pas surpris le mécanisme de disparition de ces éléments, qui fait qu'on peut ne les plus retrouver dans la lésion quelques jours après. Mais il

1857, pl. VI, montre superposés ces mycéliums rubanés et les chapelets d'articles olivaires dans la même préparation, et que cette préparation est *d'une extrême véracité.*

semble que leur disparition résulte seulement de l'exfoliation épidermique et non de leur désintégration. Leur vitalité amoindrie ne leur permet plus de se reproduire, et la rénovation épidermique les fait tomber avec l'épiderme corné devenu caduc.

Les caractères de l'*Epidermophyton inguinale* dans la squame le rattachent, on le voit, aux trichophytons. Pour tous les dermatologistes expérimentés les figures précédentes affirment une trichophytie épidermique.

Ce mycélium peu flexueux, rectiligne, ne ressemble pas à celui des *Microsporons*. La régularité de son ordonnance cellulaire exclut le *Favus*. La dimension et la disposition de ses éléments excluent l'idée d'un *Erythrasma*. L'absence de nids de spores et la régularité de division des mycéliums excluent enfin le *Microsporum furfur* du *Pityriasis versicolor*.

Autant que l'examen microscopique peut permettre de conclure, il s'agit donc d'une trichophytie. Mais il ne faut pas oublier que l'examen de certaines préparations de *Caraté* ou de *Tokelau* porteraient l'observateur aux mêmes conclusions, alors qu'il s'agit d'*aspergilloses* et non de *trichophyties*. Nous devons donc hésiter beaucoup à conclure, connaissant la similitude, dans leur vie parasitaire, de champignons qui peuvent être très différents les uns des autres en réalité.

II. — ÉTUDE CULTURALE

A. *Obtention des cultures premières*. — Contrairement à la description de Foutrein et suivant ce que Hebra, Photinos et moi avons observé, l'épidermophytie inguinale est vésiculeuse, au niveau de l'ourlet qui en délimite les bords, mais les vésicules sont ordinairement si fines qu'il faut les bien chercher pour les apercevoir. Lorsqu'on veut opérer l'ensemencement du parasite en partant des lésions, il faut, avec une curette ou le bord d'une lame de verre, pratiquer un raclage du liséré rouge qui en fait la marge. Ensuite on ensemence le déchet épidermique ainsi prélevé, par fines parcelles, à la surface de la gélose nutritive. L'ensemence-

ment peut se faire sur tous milieux : peptonisés simples, peptonisés glycérinés, ou sucrés suivant notre formule ordinaire.

Maltose brute de Chanut.	4 grammes
Peptone granulée de Chassaing. . . .	1 gramme
Gélose (agar-agar)	1gr,8.
Eau pure	100 grammes.

Mais celte dernière formule, qui convient le mieux à la différenciation de la plupart des dermatophytes, devra être préférée. C'est celle dite du *milieu d'épreuve*.

Il vaut toujours mieux ensemencer quatre ou cinq tubes à raison de trois semences par tube. Dans les cas ordinaires, la culture ne présente pas de difficultés particulières d'obtention. Au contraire, ainsi que l'examen microscopique peut le faire prévoir, l'obtention des cultures premières est à peu près impossible quand on ensemence les squames provenant de la surface centrale de la lésion et non de son rebord marginé.

En général les squames de cette épidermophytie ne sont pas très infectées secondairement. En quelques cas, j'ai obtenu cette culture même lorsque la maladie approchait de la guérison, et lorsque le parasite était déjà un peu difficile à retrouver au microscope. Dans ce cas, de nombreux points de l'ensemencement parcellaire demeurent stériles. Quelquefois, au contraire, surtout si la lésion a subi plusieurs traitements irritants, l'épiderme peut être très infecté, et l'obtention des cultures premières plus difficile.

Dans un de nos cas (il s'agissait d'une lésion déjà traitée et en guérison) les tubes d'ensemencement sont demeurés stériles sans exception dans deux ensemencements parcellaires de cinq tubes chacun, sans que nous nous soyons expliqué cet insuccès, car le mycélium était encore parfaitement visible à l'examen microscopique. Il semble qu'il soit plus facile d'obtenir la culture des cas où le parasite se montre sous forme d'articles ovoïdes que des cas où il se présente sous la forme de mycéliums rubanés.

L'*Epidermophyton inguinale* n'est pas un parasite d'une vitalité comparable à celle des grands trichophytons pyo-

(Sabouraud)

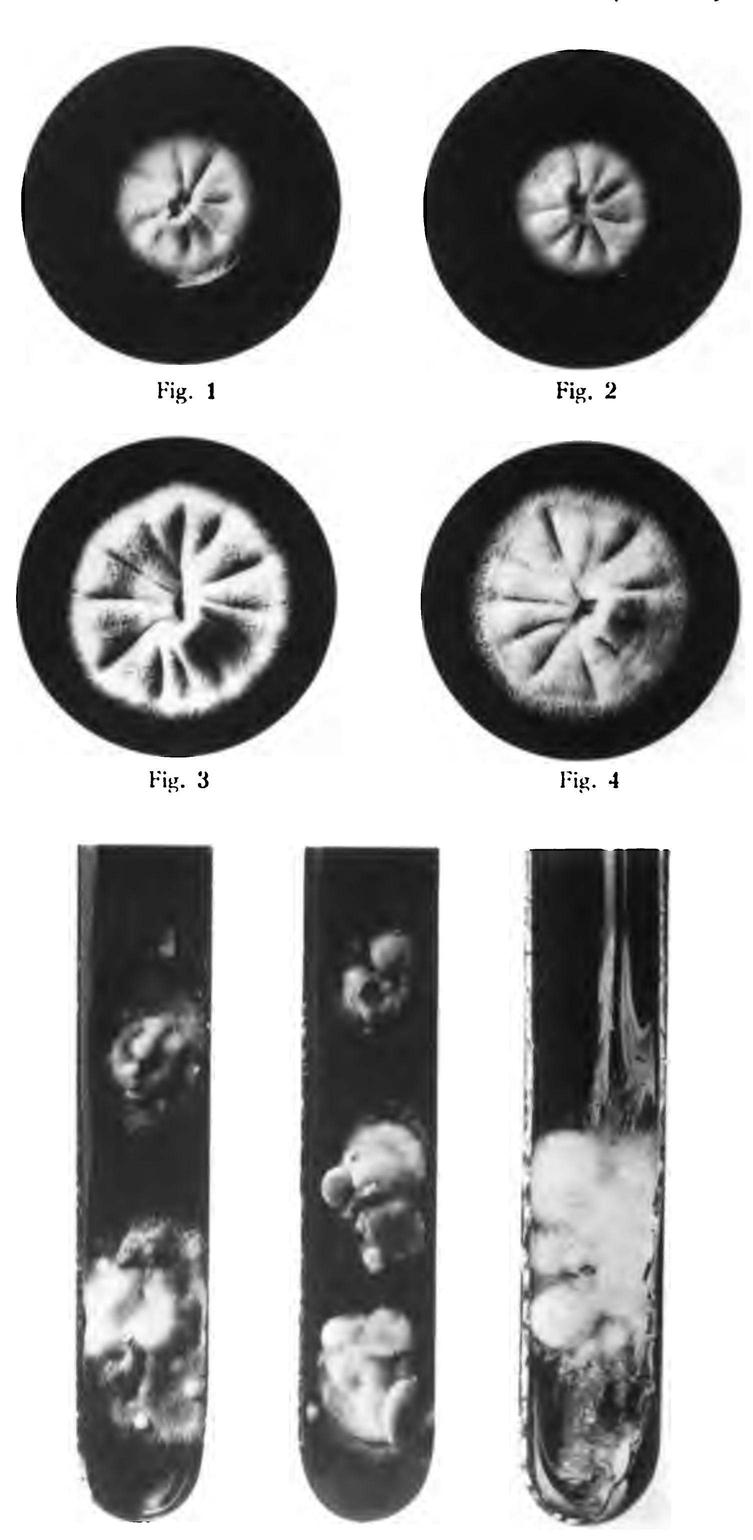


Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 5

gènes. J'insiste d'autant plus sur la lenteur et la pauvreté relative de son développement que l'histoire de la maladie peut laisser supposer son origine équine, et que les trichophytons animaux sont ordinairement très vivaces. L'origine équine de ce parasite est possible, mais je dois dire que les caractères de sa culture ne semblent nullement le rapprocher des trichophytons animaux dès à présent identifiés et connus comme tels d'une façon certaine.

B. *Caractères de la culture sur milieu d'épreuve.* — La culture de l'*Epidermophyton inguinale* se présente d'abord, six à sept jours après l'ensemencement, comme un point jaunâtre hérissé de duvet. Sa croissance est lente car les figures 1 et 2 de la Planche XVII le représentent âgé de 18 jours sur milieu d'épreuve. A ce moment, cette culture radiée présente ordinairement un point un peu excentrique, saillant comme un capuchon. Elle est d'une couleur jaune verdâtre très caractéristique, analogue à celle d'un citron incomplètement mûr. Elle est aride et poudreuse (fig. 3 et 4, Planche XVII). En vieillissant, elle grandira peu à peu, mais sans dépasser 2 centimètres de diamètre. Elle gardera ses caractères, son orbicularité, ses radiations qui, avec l'âge, augmentent de nombre, et même, le plus souvent, son capuchon excentrique; toujours sa couleur jaune citron, sa consistance cartonnée, et sa surface poudreuse. Les quatre figures ci-contre, qui sont semblables deux à deux, montrent l'identité que revêt ordinairement la culture de ce parasite, quand il est placé dans les mêmes conditions physico-chimiques[1].

1. Il faut noter toutefois que sur tous milieux, aussi semblables à eux-mêmes qu'on puisse les faire, on observe d'un ensemencement à l'autre quel-

---

EXPLICATION DE LA PLANCHE XVII

Fig. 1 et 2. — *Epidermophyton inguinale.* — Grandeur naturelle. Age 18 jours. Milieu d'épreuve : Peptone 1, maltose 4 p. 100.

Fig. 3 et 4. — *Epidermophyton inguinale.* — Grandeur naturelle. Age 30 jours. Sur milieu d'épreuve : Peptone 1, maltose 4 p. 100.

Fig. 5. — *Epidermophyton inguinale.* — Cultures de 54 jours sur milieu d'épreuve. Altérations de sénilité et pléomorphisme.

L'ensemble de ces caractères rapproche la culture de cet épidermophyte de celle de la plupart des trichophytons connus, plus que des cultures de microsporon ou de favus. Au milieu d'une collection des diverses espèces trichophytiques, cette espèce ne se différencie pas plus des autres que la plupart; pas plus, par exemple, que le trichophyton à culture acuminée, ou le trichophyton à culture cratériforme, ou tant d'autres. L'*Epidermophyton inguinale* est même moins différent des types trichophytiques habituels que la série des grands trichophytons pyogènes à culture blanche.

Ainsi pour le mycologue habitué à ces études, l'*Epidermophyton inguinale* semble, sur le seul aspect objectif de ses cultures, devoir être rangé parmi les trichophytons, bien qu'il n'infecte jamais le poil ni le follicule, contrairement aux mœurs de toutes les espèces trichophytiques analogues.

C. *Altérations de sénilité. Pléomorphisme.* — Un caractère de ces cultures tend à les distinguer de toutes autres, c'est la promptitude avec laquelle elles montrent des formes de sénilité et de dégénérescence. Bien que la plupart des cultures trichophytiques puissent, dans des conditions données, présenter des formes pléomorphiques, l'*Epidermophyton inguinale* se distingue de toutes sous ce rapport.

Pendant que les cultures poursuivent leur développement avec lenteur, après 3 ou 4 semaines environ, la culture commence à perdre sa couleur jaune verdâtre et à prendre une teinte grise plus neutre. Vers cette époque apparaissent en divers points de petites protubérances, grosses comme des têtes d'épingle, et qui grandiront peu à peu. Elles sont blanches, ou grises, ou jaunes, d'abord duveteuses comme la culture mère, mais souvent d'une couleur un peu différente. Ces points altérés, si on les transfère sur milieu neuf, donnent encore lieu à la même culture que

ques petites différences dans la saillie des cultures et leur forme, un peu plus que dans aucune autre espèce du groupe. Leur couleur jaune verdâtre et leur aspect aride sont constants. Si on doutait de l'identification de ce parasite, l'apparition précoce de ses formes de sénilité, leurs particularités, et ses cactères botaniques spéciaux suffiraient à en faire affirmer l'espèce.

nous avons décrite plus haut. Mais, bientôt, de nouveaux points blancs surgissent, ceux-ci tout à fait duveteux, d'un blanc de neige, contrastant avec la couleur neutre de la culture primitive (Pl. XVII). Et ces duvets prennent de jour en jour, dans la physionomie de la culture, une importance prépondérante. A ce moment, la culture âgée de 10 ou 11 semaines a pris un aspect hétéroclite que les figures ci-contre représentent.

En examinant ces cultures attentivement, on y observe des dégénérescences de deux ordres. Il y a des protubérances arrondies, grises, veloutées, qui sont des altérations séniles que les réensemencements en milieu neuf feraient revenir de suite au type de la culture mère.

Mais les duvets blancs représentent, au contraire, une altération définitive de la culture, et une transformation pléomorphique transmissible par hérédité. Si on la laisse encore vieillir, rapidement le duvet blanc recouvrira toute la culture primitive et même ses altérations diverses séniles. Partout de nouvelles touffes de duvet blanc surgiront, et la culture primitive, tout à fait cachée, sera devenue méconnaissable.

Nous touchons ici à un point de doctrine qni n'est familier qu'aux mycologues et reste presque inconnu des bactériologistes. Le duvet blanc que voici (fig. 5, Pl. XVII), réensemencé sur le même milieu, reproduira le duvet blanc et non la culture première (fig. 1 à 4, Pl. XVII). Désormais cette culture sera et restera entièrement différente de la culture originelle et il sera impossible de lui faire reprendre ses caractères primitifs. Supposons que nous réensemencions sur notre milieu d'épreuve les duvets blancs des cultures précédentes et voilà la culture nouvelle que nous obtiendrons après un mois (fig. 9).

Elle n'a plus aucun des caractères des cultures qu'on obtient directement du malade, et elle en a acquis de nouveaux. Elle est plus vivace que la culture mère. Elle n'est plus jaune, elle est d'un blanc pur, elle est pelucheuse comme un velours, et sa forme même ne rappelle plus que de très loin la forme de la culture mère. Enfin, caractère d'identifi-

cation important, cette culture blanche pléomorphique transportée sur un milieu d'épreuve glucosé :

Glucose massée de Chanut.	4 grammes.
Peptone granulée de Chassaing . . .	1 gramme.
Eau pure	100 grammes.
Gélose (agar-agar)	1gr,800.

après 3 mois teinte lentement le milieu en vert émeraude.

Il est aisé de comprendre quelles confusions de doctrine ces faits de pléomorphisme peuvent introduire dans l'étude des dermatomycoses.

Tel observateur qui aura laissé vieillir ses cultures



Fig. 9. — *Epidermophyton inguinale*. — Culture du duvet blanc pléomorphique âgée de 30 jours sur milieu d'épreuve. Grandeur naturelle.

mères sur milieux d'épreuve ne retrouvera plus que la culture pléomorphique et la croira restée bonne alors qu'elle n'est plus valable pour aucune identification quelconque.

Un observateur étudiant ses cultures après longtemps pourra dire : « J'ai extrait d'une épidermophytie inguinale une culture blanche », alors que cette culture blanche est la transformation pléomorphique de la culture jaune citron originelle.

Ou bien, ayant conservé propre sa culture originelle par des réensemencements périodiques suffisamment proches, et ensemençant aussi de vieilles cultures, il aura deux types culturaux issus d'un même germe unique et qu'il prendra pour deux cultures primitivement différentes et de nature différente... Autant d'erreurs.

J'ai exposé tous ces faits dans une note insérée aux *Annales de Parasitologie* (n° 1 de 1907). Je n'y insisterai pas davantage.

J'ai montré aussi, dans cette note, que le pléomorphisme était évitable à condition de maintenir les cultures mères sur des milieux *de conservation* exclusivement azotés et ne contenant aucun hydrate de carbone. Si l'on garde ainsi l'*Epidermophyton inguinale* sur milieu peptonisé à 5 p. 100[1], voici les cultures que l'on obtiendra (fig. 1, Pl. XVIII).



Fig. 10. — Protubérances séniles sur une culture de l'*Epidermophyton inguinale* après 90 jours.

Elles diffèrent beaucoup, comme forme, des mêmes cultures sur *milieu d'épreuve*, et ceci est conforme à la loi générale qui veut que les moindres modifications chimiques du milieu de culture modifient la forme d'une culture cryptogamique, mais elles gardent leur couleur jaune citron et leur aspect poudreux ainsi que leur consistance cartonnée. Seulement elles ont pris un aspect montueux et un centre creusé en godet avec un *umbo* saillant au milieu de la dépression centrale[2].

Elles garderont, sur ce milieu, ce même aspect sans aucune altération pléomorphique. Quelquefois on voit surgir sur elles une protubérance blanche plus ou moins grosse, mais cette saillie reprend bientôt les caractères de la culture mère, sa couleur jaune verdâtre, son aspect aride et poudreux et elles gardent ses caractères au réensemencement sans jamais fournir de duvet blanc, permanent, héréditaire pléomorphique.

1.

Peptone granulée Chassaing.	5	grammes.
Eau pure	100	—
Agar-agar.	1gr,8	

2. Sur peptone à 1 p. 100 la culture est pauvre, poudreuse en surface, à peine saillante sur le milieu; elle s'entoure de rayons immergés en forme de petits brins de mousse, qui gardent la couleur citron. La surface poudreuse est jaunâtre, de teinte neutre. Le centre de la culture présente à l'œil une sorte

Ainsi peut-on conserver, pure de toute altération, celle de toutes les cultures du groupe des trichophytons qui a le plus de tendance à s'altérer et à perdre son type primitif.

Pourtant le milieu de conservation qui préserve si bien de toute altération l'Epidermophyton inguinale ne suffit pas à ramener son duvet blanc pléomorphique au type cultural d'origine.

Quand on prend la culture pléomorphique blanche de l'*Epidermophyton inguinale* et qu'on le transporte sur une gelose peptonisée à 5 p. 100 et non sucrée, voici la culture que l'on obtient (fig. 2, planche XVIII) :

C'est une culture craquelée, atrophique, misérable ; on voit que le milieu convient aussi peu que possible au champignon ainsi transformé. Néanmoins la culture meurt dans cette forme sans être revenue à son type originel.

Tels sont les faits intéressants et nouveaux, d'une importance assez générale, auxquels l'étude biologique de ce parasite nous a conduit.

III. — ÉTUDE BOTANIQUE

On sait que les trichophytons présentent, dans leurs cultures artificielles, en dehors des filaments mycéliens, trois formes de fructification inférieure, ou ébauches d'organes

de reflet rougeâtre qu'on devine plutôt qu'on ne le voit, et qui est surtout remarquable par comparaison avec la couleur citron des rayons immergés périphériques. Quand la culture vieillit, de place en place les rayons immergés affleurent la surface, alors il se produit en ce point une petite protubérance analogue aux boutons d'altération sénile signalés plus haut. A la longue ces protubérances font une culture bosselée. D'autres fois ce phénomène ne se produit pas et la surface reste plane, ou à peine radiée.

1. En vieillissant la teinte verdâtre des cultures s'efface peu à peu, et la couleur de la culture devient tout à fait neutre.

Explication de la Planche XVIII

Fig. 1. — Cultures mères de l'*Epidermophyton inguinale* sur milieu de conservation (peptonisé à 5 p. 100 et non sucré). Age : un mois. Grandeur naturelle.

Fig. 2. — *Epidermophyton inguinale.* — Forme blanche pléomorphique transportée sur milieu peptonisé à 5 p. 100 et non sucré. Age : un mois. Grandeur naturelle.

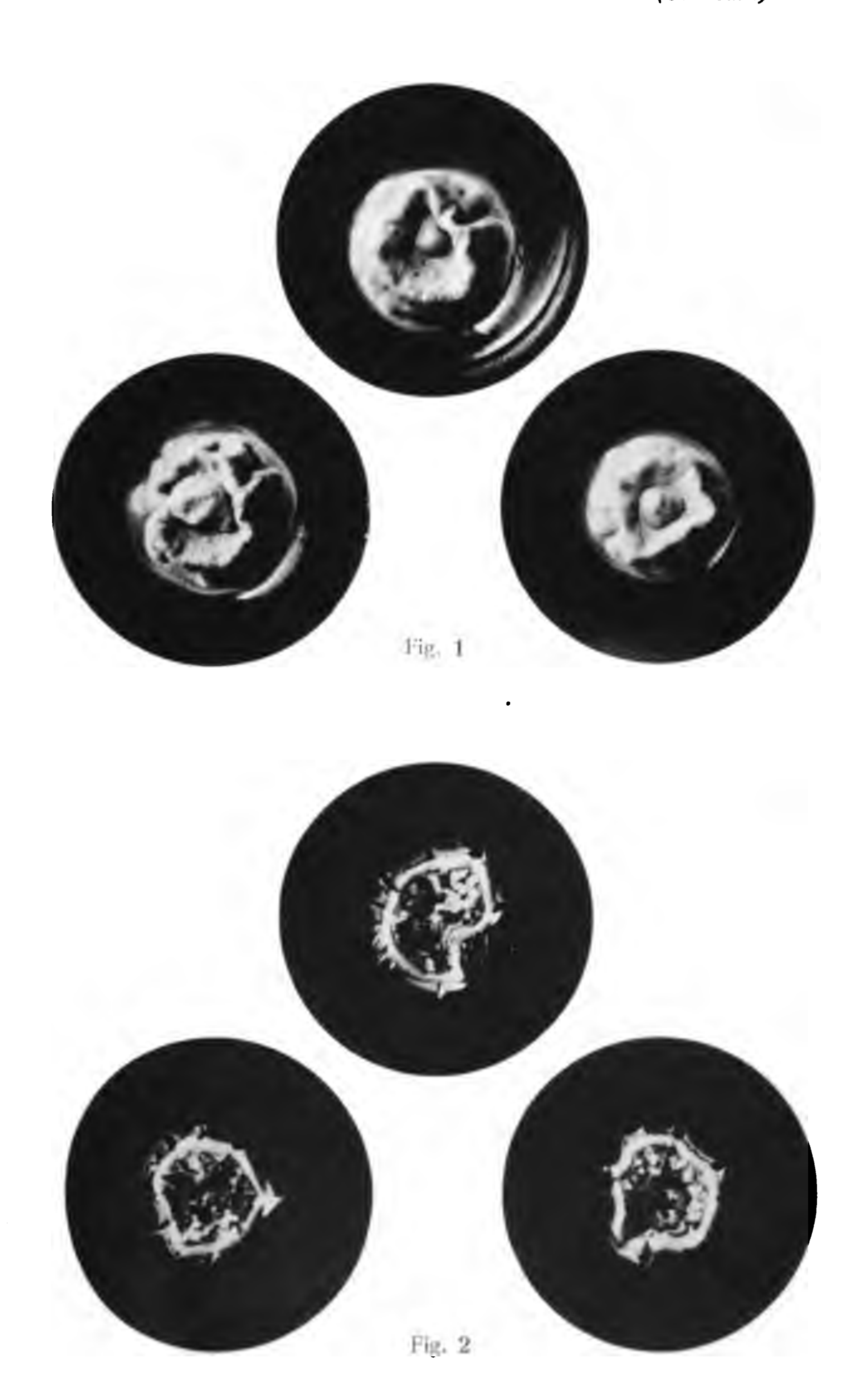


Fig. 1

Fig. 2

différenciés : les spores externes pédiculées, les chlamydospores en forme de fuseaux multiloculaires, et les vrilles infertiles. L'*Épidermophyton inguinale* diffère assez notablement des trichophytons connus et classés. Je n'ai pu observer, dans ses cultures, ni grappes de spores, ni longs thyrses supportant, de part et d'autre, des séries de spores pédi-

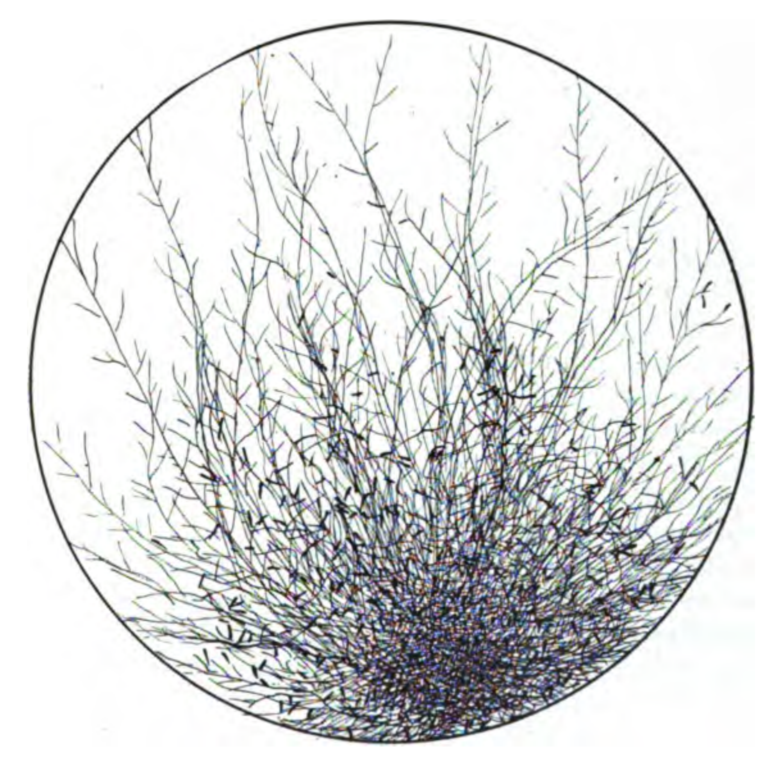


Fig. 11. — *Epidermophyton inguinale.* — Culture en goutte pendante en bouillon glucosé après onze jours (Bleu de Sàhli, 60/1 diam.).

culées, ni les vrilles infertiles caractéristiques. Les seuls éléments communs à ce parasite et aux trichophytons ordinaires sont les fuseaux multiseptés; encore ces fuseaux prennent-ils chez l'*Epidermophyton inguinale* des caractères objectifs spéciaux.

Les cultures en goutte ne présentent point pour cette espèce parasitaire de difficulté d'exécution spéciale.

Examinées à un faible grossissement (60/1 diam.) huit à dix jours après l'ensemencemeut, elles montrent des rameaux couchés infertiles, et des rameaux aériens dressés, portant d'innombrables fuseaux renflés en forme de massue. C'est ce que la figure 11 démontre.

La figure 12 nous permettra d'observer d'une manière plus précise les diverses phases de leur développement.

Les filaments fructifères, d'abord septés à d'assez longs intervalles, rapprochent leur cloison (fig. 12, n° 1) et quelques-uns des articles ainsi formés prennent une forme ovalaire, distincte dans la continuité du filament. Ces éléments souvent disposés en file concourent bientôt (fig. 12, n°s 2, 3, 4) à former un fruit en forme de massue, partagé par des septa réguliers en trois, quatre, cinq ou six loges. Le fruit au total atteint à 25 ou 30 μ de long, sur 4 à 6 μ de large. Souvent les rameaux fertiles se terminent par un de ces fruits, mais ce fruit terminal est alors de proportions plus réduites (fig. 12, n° 5). Le filament peut être terminé de même par deux fruits (fig. 12, n° 6) ou même par 4 ou 5 (fig. 12, n° 7).

Quand on étudie la morphologie de ce parasite sur des échantillons adultes de cultures en tube, ayant évolué sur milieu d'épreuve[1], si l'on prélève à la baguette de platine une trace de la poussière de la surface, on observe que cette poussière est faite de ces fuseaux en nombre fabuleux. Souvent ils sont pédiculisés par 6, 8 et 10, sur une même courte branche, ce qui donne à l'ensemble l'aspect d'un régime de bananes (fig. 12, n°s 9 et 10); et cet aspect est si particulier qu'on pourrait reconnaître et nommer cet épidermophyte sur le seul vu de ces groupes de fruits. Ils ne sont semblables chez aucun des parasites cutanés que je connais.

1. Toutes les figures de cette planche ont été dessinées d'après les préparations extemporanées faites ainsi, avec des cultures en tube sur milieu d'épreuve. Je répète que mon milieu d'épreuve des dermatophytes, ainsi nommé parce qu'il donne à chaque espèce des caractères différentiels, a pour formule :

Peptone granulée de Chassaing	10 grammes.
Maltose de Chanut.	40 —
Eau pure	1 litre.
Gélose (agar-agar).	18 grammes.

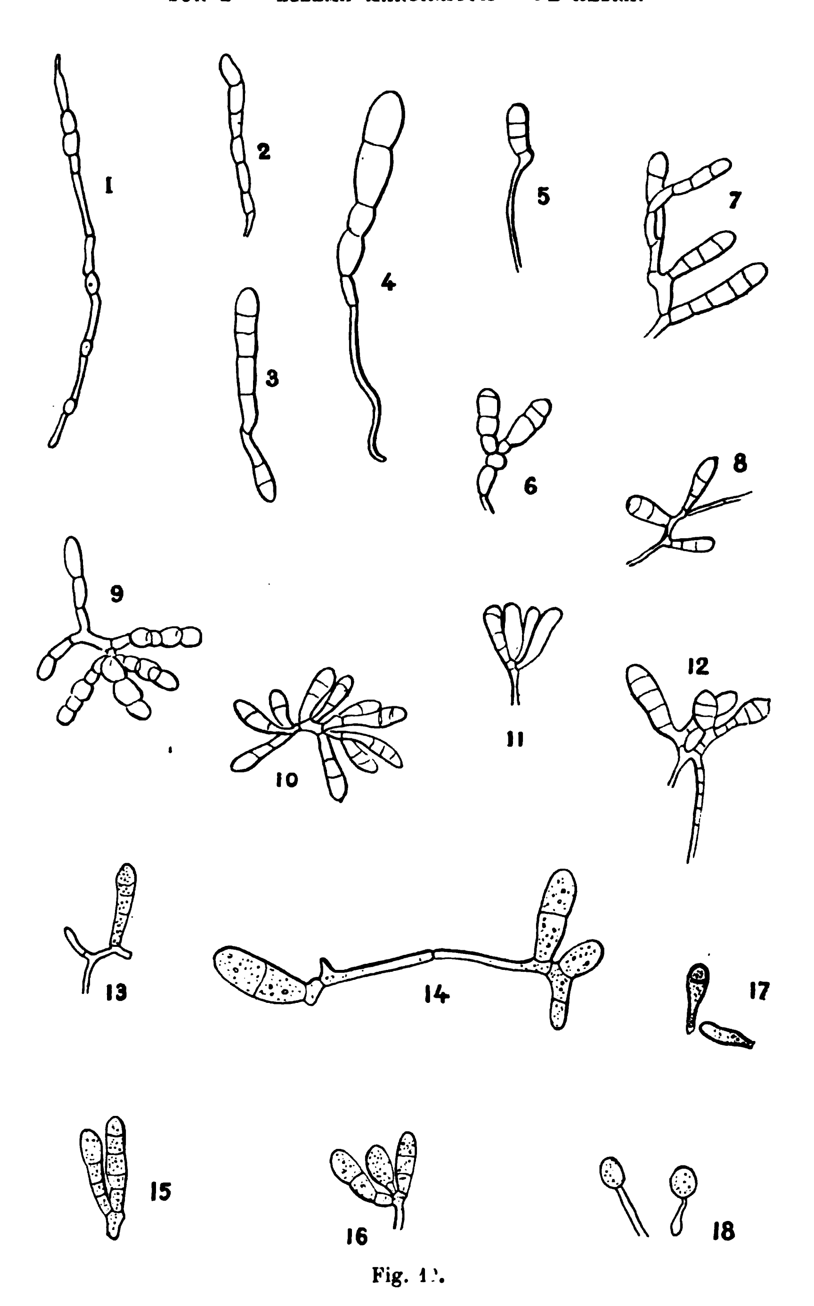


Fig. 1[illegible].

J'insiste d'autant plus sur ce fait, qu'il est rare de pouvoir différencier un trichophyton aussi sûrement par ses seules formes de fructification.

Ces fuseaux peuvent être verticillés autour d'une extrémité mycélienne (fig. 12, n° 11) ou au contraire appendus au long d'une tige par des stérigmates assez courts ou sur un simple renflement d'insertion (fig. 12, n° 8). Les fuseaux sont quelquefois ramifiés (fig. 12, n° 12), uniques à leur base, doubles à leur extrémité; ils affectent souvent alors la forme trapue d'une pomme de pin ou d'un cône de cèdre (fig. 12, n° 12). Il est très difficile de faire de ces fruits de bonnes préparations permanentes. Au contact de n'importe quel liquide fixateur, ils s'altèrent immédiatement dans leur forme, leurs contours. On dirait qu'ils se fanent, leur protoplasma même change d'aspect et se rétracte. Leurs meilleures préparations extemporanées seront obtenues dans l'eau pure, ou dans le liquide de Vialla[1]. Mais après quelques heures les fruits du parasite s'y altèrent et leur protoplasma devient granuleux (fig. 12, n°s 13 à 18).

Dans toutes les cultures, il est fréquent de voir les hyphes, surtout les hyphes infertiles, se terminer par une sorte de cellule sphérique remplie de protoplasma granuleux (fig. 12, n° 18). Ces cellules terminales peuvent être oblongues ou même piriformes (fig. 12, n° 17), quelquefois septées.

Sur milieux exclusivement azotés l'*Epidermophyton inguinale* prend des formes toutes différentes; ses fruits massués disparaissent absolument, et le parasite y semble uniquement constitué d'innombrables cellules rondes et renflées du type du n° 18, fig. 12, séparées par des filaments mycéliens grêles et contournés.

Les cultures en goutte pendante en bouillons sucrés fournissent des hyphes bien plus nombreuses, bien plus longues et moins fertiles que les cultures sur milieu solide (com-

1.

Glycérine neutre. . .	} ãã	50 grammes.
Eau distillée.	}	
Chlorure de calcium.		50 —
Eau distillée.		100 —

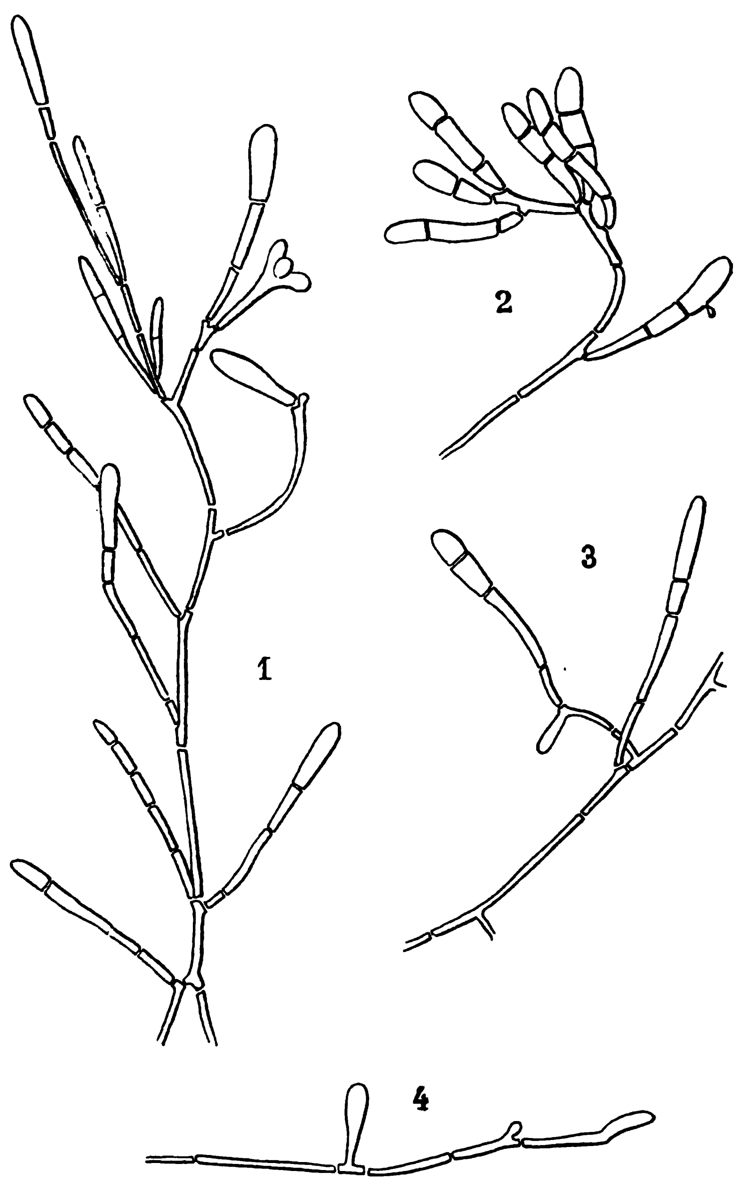


Fig. 13.

parer la fig. 13 à la fig. 12). Les mêmes fructifications s'y observent du reste, mais bien plus allongées, d'une forme moins ramassée (fig. 13, n° 1). On y retrouve pourtant les fruits multiples, réunis côte à côte sur une tige brève (fig. 13, n° 2) formant un régime. Les n°s 2, 3 et 4 de la fig. 13 mon-

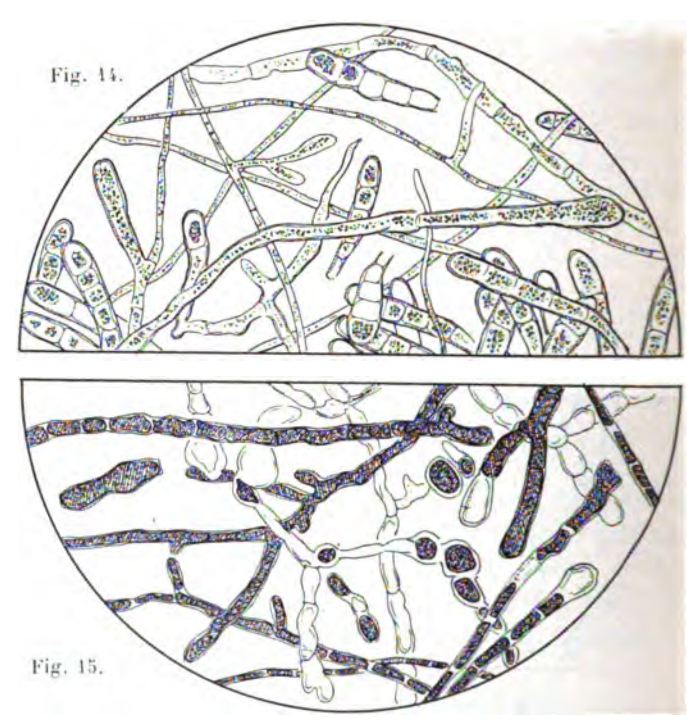


Fig. 14. — *Epidermophyton inguinale.* — Culture en goutte pendante de 23 jours d'âge, en bouillon glucosé 4 p. 100, peptone 1. Grossissement 550. Sans coloration.

Fig. 15. — Culture de 37 jours en bouillon glucosé, 550/1. Bleu de Sàhli.

trent aussi comment naissent de nouveaux fruits sur les tiges, par un bourgeon latéral.

Les formes que nous venons de décrire correspondent à la phase de jeunesse et de maturité des cultures de l'Epidermophyton inguinale.

Les préparations ci-jointes permettront d'apprécier les changements qu'on observe dans les vieilles cultures. Le protoplasma des filaments et des fruits se condense et de-

vient de plus en plus granuleux (fig. 14). Certaines cellules paraissent déshabitées par le protoplasma. En d'autres, le

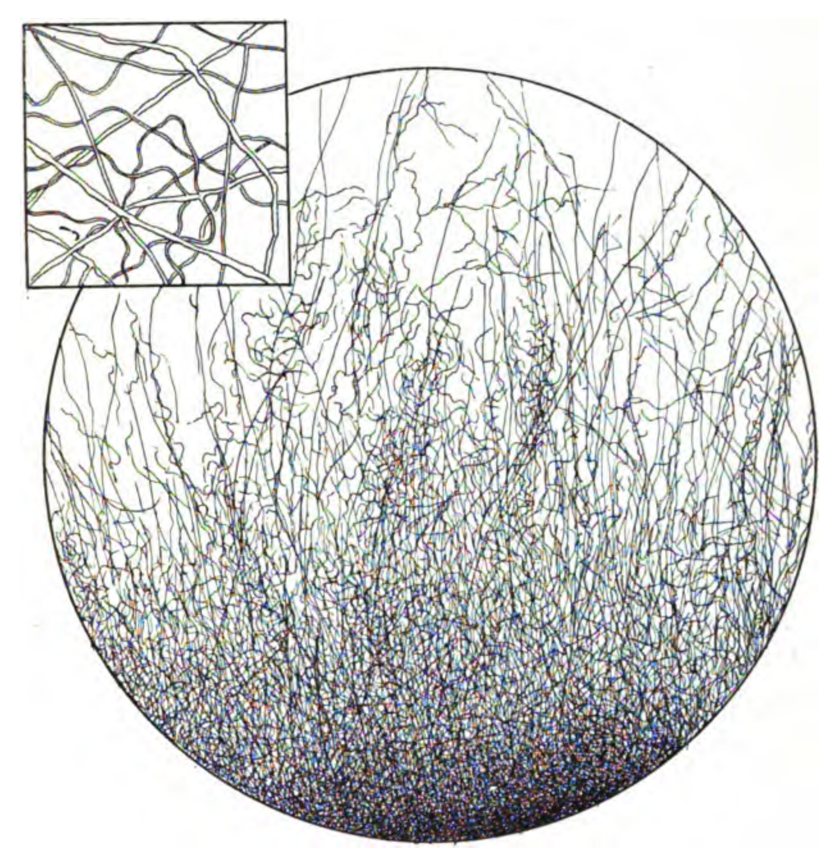


Fig. 16. — Culture en goutte suspendue en bouillon glucosé après 11 jours du duvet blanc pléomorphique issu de l'*Epidermophyton inguinale*. Coloration au bleu de Sàhli, 60 diam. Le carton a 300 diamètres.

protoplasma se rétracte et semble ne plus adhérer à l'enveloppe de la cellule.

Enfin, sur les très vieilles cultures (37 jours) (fig. 15), l'émigration protoplasmique est encore plus nette. Certains filaments sont tout à fait déshabités et flétris, et le protoplasma vivant semble de plus en plus enkysté dans des cellules de forme sphérique ou polyédrique. C'est un phéno-

mène analogue à celui que Bodin a signalé le premier chez les Microsporums, et décrit sous le nom de *forme Endoconidium*, ce nom d'ailleurs ne signifiant aucune parenté botanique entre les dermatophytes et la famille de mucédinées dénommée *Endoconidium*, car le processus d'émigration protoplasmique étant très général ne peut servir à une détermination botanique de genre, et les affinités botaniques des dermatophytes semblent tout autres.

Étude microscopique du duvet pléomorphique. — Le duvet pléomorphique de la culture de notre parasite n'a plus aucun point morphologique commun avec la culture première. Il est exclusivement composé de filaments minces, ramifiés, stériles, et ne m'a montré aucune forme différenciée quelconque de fructification. Ceci concorde avec tout ce que nous savons déjà de ces duvets blancs, transformation régressive de tant de cultures de dermatophytes. Jusqu'à plus ample informé, on ne peut les considérer que comme des formes de dégénérescence, de sénilité et de régression. Sans doute cette opinion serait réformée si on voyait un jour naître au sein de ces duvets quelque ébauche de fruit supérieur; mais le fait très recherché n'a jamais été observé. Et dans toutes les espèces du groupe Trichophyton et du groupe Microsporum, le duvet pléomorphique semble de structure inférieure à la culture mère dont il est issu.

IV. — INOCULATIONS

Il nous reste, pour terminer cette longue étude, à exposer les résultats négatifs de nos inoculations de ce parasite cultivé.

Les conditions d'inoculabilité des cultures de dermatophytes sont encore très mal connues. Ces conditions demandent à être étudiées d'une façon systématique. En général, on peut dire que les dermatophytes dont la vitalité en culture est faible ne sont pas facilement inoculables. Bodin a dit, d'autre part, que des cultures aisément inoculables ne le sont pas, tant que leurs spores externes n'ont pas paru.

Ce sont là des faits vrais ordinairement, non pas toujours, ou c'est une loi qui souffre des exceptions. Si la loi de Bodin était toujours vraie, presque aucun duvet blanc pléomorphique ne devrait être inoculable, et plusieurs le sont. Rien n'est plus facile que d'inoculer au cobaye et au chien le pléomorphisme du Microsporum du chat, anglais, de Colcott Fox. Or sa culture est exclusivement faite de filaments mycéliens stériles sans aucune spore externe quelconque, et sans rudiment d'appareil de fructification différencié. Inversement le microsporum Audouïni banal présente des conidies externes le long des filaments mycéliens et, entre mes mains, les inoculations de sa culture à l'animal sont demeurées constamment impossibles. A la vérité, plusieurs auteurs ont affirmé son inoculabilité; au moins n'est-elle, tant s'en faut, ni facile ni régulière.

L'importance du milieu de culture qui suffit à provoquer ou à empêcher l'apparition des appareils de reproduction différenciés, doit favoriser ou défavoriser l'inoculation. Sur ce sujet, il y a une série d'études à faire que je poursuis. Les résultats négatifs que je donne doivent donc être considérés comme provisoires. Ce qu'on peut dire pour le moment, c'est que dans nos conditions d'expérience la culture de l'*Epidermophyton inguinale* n'est pas inoculable, car les inoculations de cultures ont été tentées seize fois inutilement.

Nous avons essayé d'abord l'inoculation de la culture par piqûre sur le dos de quatre cobayes. Ce procédé est ordinairement un de ceux qui comptent le moins d'insuccès, En voici le manuel opératoire : On pratique dans la peau une piqûre vaccinale avec une aiguille à dissociation, et dans ce pertuis on insère une parcelle de culture, que l'on a pelotonnée sur elle-même avec la baguette de platine, lorsqu'on l'a prélevée de la culture mère. Sur chaque cobaye on pratique ainsi trois piqûres au niveau des reins, après avoir tondu la région aux ciseaux. Cette méthode nous a donné quatre insuccès.

Espérant être plus heureux en inoculant le parasite au niveau des plis inguinaux, nous avons répété le même essai

par piqûres et aussi par excoriation de l'épiderme et frottis de culture sur la surface excoriée, au niveau des plis de l'aine de deux cobayes nouveaux. Résultat nul.

Pensant que l'âge pouvait avoir une influence, nous avions pratiqué ces derniers essais sur des animaux très jeunes. Croyant aussi que l'espèce animale pouvait avoir de l'importance, nous avons ensuite inoculé une chienne par piqûre, et aussi par excoriation et frottis dans les deux plis de l'aine, avec le même insuccès.

Deux hommes de 30 et 35 ans se sont ensuite prêtés à l'expérience. Ils ont été inoculés dans les deux plis de l'aine par grattage et par piqûre. Chaque fois, chez eux, comme chez les animaux, l'irritation mettait environ cinq à six jours à s'éteindre. Après dix jours les piqûres étaient encore visibles mais comme un point rouge, et sans plus d'irritation autour d'elles. Ces essais furent encore une fois repris et, cette fois, avec des cultures provenant de deux malades différents, cultures adultes, poudreuses, et dans lesquelles l'existence des fruits massués avait été, comme pour les inoculations précédentes, vérifiée.

Chaque homme, sujet d'expérience, fut inoculé en quatre points, deux points avec une culture provenant d'un malade, deux points avec une culture provenant d'un autre malade.

Enfin trois autres sujets : 30, 40, 43 ans, ont été inoculés dans l'aisselle, semblablement, et sans résultat plus positif.

A mon avis, — comme je le disais, — ces expériences seront à reprendre lorsqu'on aura fixé, en se servant de cultures plus facilement inoculables, l'âge de la culture, le milieu nutritif, et les autres conditions qui doivent favoriser l'inoculabilité. Je me réserve d'y revenir. Ces résultats de l'inoculation artificielle ne sauraient d'ailleurs faire mettre en doute les certitudes qui résultent : 1° de l'obtention constante de ce parasite dans tous les cas étudiés et souvent même en cultures pures d'emblée; 2° de son identité dans tous les cas sporadiques et épidémiques, et malgré le polymorphisme marqué de certaines de ses cultures primitives, de la constance de ses mœurs spéciales, confirmant son unité et

sa spécialité : ainsi par exemple la constance et la rapidité d'apparition de ses altérations de sénilité, de son duvet blanc pléomorphique, et la constante identité de celui-ci. Nous n'insisterons pas davantage sur la valeur des preuves botaniques qui rapprochent ce parasite de tous les trichophytons connus, par l'existence des fuseaux multiloculaires que presque tous les trichophytons présentent; et pas davantage sur les preuves culturales : la culture de ce parasite ressemblant étroitement aux cultures de trois ou quatre espèces trichophytiques des mieux connues; enfin, nous savons par expérience, que pour beaucoup de trichophytons et plus généralement de dermatophytes, l'inoculation est restée difficile ou impossible, comme pour le parasite que nous venons d'étudier, quoique, pour beaucoup, la réalité de leur valeur parasitaire ne puisse être sujette non plus à aucun doute.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Je voudrais, pour conclure, résumer en quelques lignes les résultats de l'étude qui précède.

I. — Il existe une dermatose circinée et marginée, à grands cercles, trichophytoïdes, anciennement décrite par Hebra sous le nom d'*Eczema marginatum*, ordinairement localisée au pli de l'aine, et moins souvent aux autres plis naturels, maladie fréquente, plus fréquente chez l'homme, quelquefois d'allure aiguë, mais bien plus souvent de durée longue et de symptômes fonctionnels peu accentués; maladie transmissible, qu'on peut voir par cas isolés, mais qui est contagieuse par rapports sexuels et qui peut même, en l'absence de contacts directs, déterminer des épidémies familiales et des épidémies d'école.

II. — Nous avons trouvé cette maladie invariablement causée par un même parasite mycélien ayant presque tous les caractères d'un trichophyton, sauf ce caractère négatif important de ne pas envahir le poil. Ce parasite est morphologiquement très distinct de tous les parasites qu'on peut

observer dans les mêmes régions et particulièrement du *Microsporon minutissimum* de l'Erythrasma. Ce parasite est cultivable sur milieux appropriés et fournit une culture trichophytoïde, ayant botaniquement l'un des principaux caractères de la famille des trichophytons; sa culture est caractérisée en outre par la rapidité de sa dégénérescence sénile et la formation rapide de duvet pléomorphique. Cette culture, comme plusieurs cultures trichophytiques, n'a pu encore être inoculée ni à l'homme ni aux animaux.

III. — Je propose pour désigner cette maladie le nom d'*Épidermophytie inguinale* et, pour caractériser son parasite, celui d'*Epidermophyton inguinale.*

II

SARCOME DES DEUX REINS ET DES DEUX SURRÉNALES

PAR MM.

le Dr J. **SABRAZÈS** et **P. HUSNOT**

Professeur agrégé, Médecin titulaire des hôpitaux.

Élève de l'École de santé navale, Externe du service.

Les tumeurs abdominales qui intéressent primitivement un organe pair, affectent très souvent son symétrique. Ainsi, le sarcome de l'ovaire est presque toujours double ; le chirurgien hésite-t-il, après avoir enlevé l'ovaire malade, à faire le sacrifice de l'autre, apparemment sain, il s'expose à laisser en place un organe déjà envahi. Ce fait se vérifie aussi, dans certains cas, pour les tumeurs du sein, des poumons, etc.

Il ne s'agit pas là généralement d'une bilatéralité d'origine ; les métastases se font avec prédilection et précocité dans des organes de même nature, unis entre eux par des tractus conjonctifs, par des anastomoses vasculaires, par des réseaux lymphatiques et nerveux. A la faveur de ces traits d'union entre organes qui fonctionnent solidairement, le transport de l'un à l'autre de cellules néoplasiques, et l'accroissement de ces greffes se trouvent singulièrement facilités.

Pour ce qui est des tumeurs rénales et surrénales, des statistiques permettent d'apprécier la fréquence de cette double atteinte. En ce qui concerne le sarcome du rein, Jacobi[1] note la bilatéralité 8 fois sur 41 ; Paul[2], dans la moi-

1. Jacobi, *Congrès international des sciences médicales*, 1884, section 8, t. III.
2. Paul, Sarcome of the kidneys (*Liverpool med.-chir. J.*, 1894, p. 101-110).

tié des cas; Albarran et Imbert[1] 1 fois sur 82 chez l'adulte; 3 fois sur 80 chez l'enfant.

Pour les surrénales, Hartmann et Lecène[2] signalent des localisations bilatérales dans 7 cas sur 48 tumeurs malignes, dont la moitié environ sarcomateuses : trois présentaient des noyaux métastatiques dans les reins; quatre un englobement du rein par continuité. F. Holst[3] a réuni dans sa thèse 34 cas de double tumeur des surrénales, 4 chez l'enfant, 25 chez l'adulte. 5 fois la bilatéralité fut considérée comme purement métastatique, 4 fois comme primitive. Les noyaux secondaires existaient par ordre de fréquence dans les poumons, le foie, les reins, l'encéphale, les ganglions rétro-péritonéaux, le péritoine, l'intestin, la plèvre, le péricarde, la peau, le mésentère, l'épiploon, le pancréas, les ganglions bronchiques et mésentériques, le myocarde, les ganglions du hile du foie, la rate, les muscles, les os, l'endocarde, la dure-mère, l'estomac, la vésicule biliaire, l'utérus, le périoste, la thyroïde, les ganglions cervicaux.

F. Holst s'est efforcé d'écarter de sa statistique les observations insuffisamment probantes relativement au point de départ surrénal. Il n'a pas exclu tous les cas de tumeurs provenant de germes surrénaux aberrants (hypernéphromes, etc.) susceptibles d'envahir secondairement les glandes surrénales. Il estime que sur les 34 cas qu'il a pu grouper, 22 appartiennent à la classe des tumeurs hypernéphroïdes, c'est-à-dire dérivées des cellules parenchymateuses surrénales proprement dites; — on pourrait les désigner plus simplement, à notre avis, du nom de *surrénalomes;* — 8 cas ressortissent au sarcome dont un lymphosarcome (de Ruyter)[4] et un mélanosarcome (Orth)[5]. Dans les sarcomes des métastases occupaient l'encéphale, le foie, les reins, le pancréas.

1. Albarran et Imbert, Les tumeurs du rein. Paris, Masson, éditeur, 1903.
2. Hartmann et Lecène, Les tumeurs de la capsule surrénale *in Travaux de chirurgie anatomo-clinique*, 2e série, 1904, Steinheil, éditeur.
3. Félix Holst, Ueber doppelseitige primäre Nebennierentumoren. Inaugural Dissertation. Leipzig, 1904.
4. De Ruyter, Congenitale Geschwulst der Leber und beiden Nebennieren. *Archiv f. klin. Chirurgie*, 1890, Bd. 40, p. 98-100.
5. Orth, Arbeiten aus den path. Institut in Göttingen, 1893, p. 76.

Inversement, la propagation de la tumeur des reins aux surrénales est fréquente.

Il est plus rare de voir, comme dans l'observation suivante, un sacorme frapper à la fois et les deux reins et les deux surrénales, alors que les poumons et le foie, lieux d'élection habituels des noyaux secondaires, étaient épargnés.

Rappelons tout d'abord un cas de F. Holst, relatif à un homme de 37 ans, chez lequel on trouva, à l'autopsie, de gros foyers sarcomateux des deux surrénales, des nodules sarcomateux des deux reins et une masse de même nature dans le poumon droit. F. Holst ne tranche pas la question d'origine. Voici maintenant notre observation :

R. L... paveur, âgé de 77 ans, entre le 5 juillet 1904 à la salle 12 (lit 23) de l'hôpital Saint-André. Cet homme, depuis 3 ou 4 ans, tousse, maigrit, se plaint de vertiges et d'éblouissements. Il a fait une chute, il y a dix jours, et s'est contusionné la région du front et des sourcils. Il est du reste, depuis quelque temps, très affaibli et tient à peine sur ses jambes. Il a du relâchement des sphincters, a perdu l'appétit; il ne vomit pas, bien qu'il ait des nausées fréquentes. Il n'a pas eu d'hématuries.

Dans ses antécédents héréditaires, on ne nous signale pas de cancéreux. Sa fille a, depuis son bas âge, des ganglions cervicaux qui ont subi une poussée à l'occasion d'une grossesse. Lui-même a eu la variole à l'âge de 26 ans. Il porte, depuis 7 à 8 ans, un placard croûteux sur la face dorsale du poignet gauche et une corne cutanée, dans la région symétrique, depuis 3 ou 4 ans. Cette corne a le volume d'un petit haricot. Autour d'elle, on voit deux épaississements cornés de teinte noirâtre Sur la peau, çà et là, existent de petits placards d'acné sébacée partielle.

La toux et l'expectoration se sont manifestées il y a 3 ou 4 ans, et l'amaigrissement a commencé, à cette époque, tout en restant modéré jusqu'à ces derniers temps. On ne relève ni syphilis, ni alcoolisme.

Cet homme était gros mangeur sans avoir jamais eu un embonpoint exagéré.

Au moment de notre examen, il est émacié; la langue est saburrale et trémulante; le pouls bat 108 fois à la minute, égal, régulier, de tension très faible. Les artères sont très dures. Ecchymoses disséminées sur les téguments. L'affaiblissement est très marqué, mais sans signes de parésie autre qu'un léger abaissement du sillon naso-génien gauche et un peu de déformation oblique ovalaire de la bouche. Pas de pigmentation anormale des téguments. La percussion et l'auscultation montrent une diminution de la sonorité et un affaiblissement du murmure vésiculaire au sommet gauche, en avant; des râles ronflants et

des craquements humides dans la fosse sus-épineuse. A droite et en avant, le murmure vésiculaire est aussi très affaibli. Les crachats sont muqueux, mêlés de parties purulentes et ramenés par une toux grasse et quinteuse.

Du côté du cœur, on remarque simplement que les bruits sont très affaiblis.

Cet homme a de l'inappétence; pas de diarrhée. On trouve des ganglions inguino-cruraux nombreux, des deux côtés; des ganglions axillaires à droite.

Le 6 juillet, sa température est de 36°,4 la matin; le 7, de 38° le matin, de 37°,6 le soir.

Depuis une dizaine de jours, cet homme était tombé dans une sorte de marasme; l'amaigrissement avait augmenté considérablement; les sphincters étaient relâchés; il a succombé 48 heures après son entrée à l'hôpital.

A l'autopsie, les poumons apparaissent sclérosés et anthracosiques; les sommets contiennent des tubercules caséeux. En aucun point du parenchyme pulmonaire on ne voit de nodules néoplasiques. La péricarde et la myocarde sont indemnes de noyaux cancéreux. Deux doigts pénètrent facilement dans l'orifice mitral qui est scléreux et inégal, à l'insertion des valvules. L'orifice aortique paraît normal ainsi que l'orifice pulmonaire. Des caillots fibrineux récents obstruent la tricuspide.

L'estomac ne présente rien de particulier. Le foie est congestionné, sans nodules à la surface ni au centre; pas de calculs dans la vésicule biliaire.

La rate, deux fois plus grosse que normalement, ne contient ni nodules néoplasiques, ni tubercules; la pulpe est très colorée.

Le rein droit est envahi par une masse encéphaloïde succulente, sans bosselures, occupant les quatre cinquièmes de l'organe. La capsule surrénale droite est volumineuse, infiltrée de nodules ayant le même aspect que ce néoplasme rénal. Le rein gauche présente des nodules d'un blanc hyalin, de consistance molle, du type encéphaloïde, quelques-uns un peu plus jaunâtres. La capsule surrénale gauche, envahie par le même tissu néoplasique, est 4 fois plus grosse que normalement. Tous ces organes sont encore distincts les uns des autres; pas de continuité directe néoplasique.

On ne trouve de taches pigmentaires ni sur les parties génitales, ni sur les autres segments de peau, sauf à la face dorsale des mains et des poignets.

L'examen histologique a porté sur les lésions de la peau du poignet, sur un segment de surrénale et sur trois segments de rein.

Sur le poignet gauche, il s'agit d'un épithélioma papillaire avec globes épidermiques et petits îlots de même nature isolés dans le derme, assez loin de la carapace épidermique. Au-dessous et au niveau

de la tumeur, les régions papillaire, sous-papillaire et le derme sont chroniquement enflammés, bourrés d'éléments lymphocytoïdes, de plasmazellen, de fibroblastes avec d'assez nombreuses mastzellen et quelques leucocytes polynucléés neutrophiles. Pas de follicules tuberculeux. Tout cela est coiffé par une croûte stratifiée, mélange de leucocytes, de cellules épidermiques desquamées et de microbes.

Une coupe d'un segment de peau non néoplasique, prélevé sur le dos du poignet, montre dans la couche basale du corps muqueux de Mal-

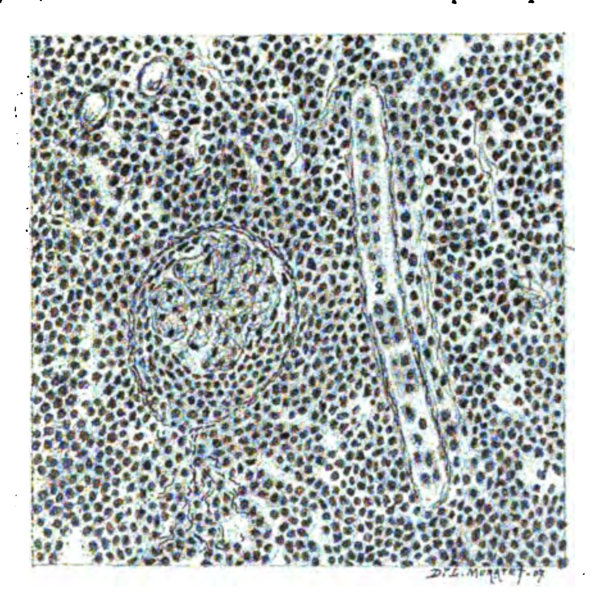


Fig. 1. — Rein droit néoplasique.

1. Glomérule de Malpighi, capsule de Bowman envahie et débordée par le néoplasme ; 2. Segment de tube rénal.

Fixation : Carnoy. — Coloration : Hématoxyline. — Van Gieson-Weigert.
G = 100 D.

pighi beaucoup de pigment; dans le derme, les cellules pigmentaires sont très rares.

Dans le rein gauche, nous examinons un nodule ayant les dimensions d'un haricot, formant une zone opaque très vivement colorée par les réactifs nucléaires, tranchant sur le reste de l'organe. Le néoplasme a envahi la capsule d'enveloppe et le rein au point que la première a disparu. Les éléments du rein sont dissociés par le tissu néoplasique, qui s'infiltre de toutes parts, mais on les reconnaît encore quoique très altérés.

Ils sont colorés en rose sur les préparations à l'éosine-bleu de méthylène, tandis que la tumeur est formée d'éléments d'un bleu foncé. Les glomérules de Malpighi sont clairsemés; ceux qui persistent sont

entourés d'un anneau de cellules sarcomateuses. Beaucoup sont atrophiés ou transformés en un bloc fibreux. Les coupes de *tubuli* se présentent sous forme de lacunes irrégulières contenant des lambeaux d'épithélium soit morcelés, soit désorientés, tassés, parfois enroulés en hélice. Ces cellules sont floues, en tuméfaction trouble. Les vaisseaux propres du rein, à parois épaisses, sont circonscrits par le tissu sarcomateux. Au-dessous du nodule on constate des lésions de néphrite interstitielle des plus accusées. Le tissu de sclérose est développé sur-

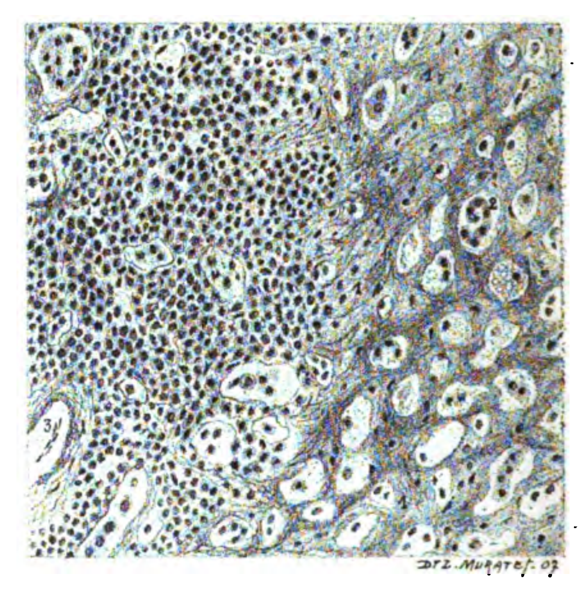


Fig. 2. — Rein gauche, nodule néoplasique.

1. Sclérose périnodulaire; 2. Tube rénal dont l'épithélium est enroulé en hélice: 3. Vaisseau préexistant envahi par la tumeur.
Fixation : Carnoy. — Coloration : Hématoxyline — Van-Gieson-Weigert.
G = 300 D.

tout autour des tubes et bien plus au contact immédiat du nodule qu'au-dessous.

Dans le rein droit, le néoplasme s'est substitué presque complètement au tissu de l'organe. Il faut chercher pour retrouver un corpuscule dont la capsule débordée supporte de nombreuses stratifications d'éléments sarcomateux. D'autres glomérules sont ratatinés, scléreux à un haut degré. Il ne reste plus de segments de *tubuli* reconnais-sables.

Le néoplasme a les mêmes caractères histologiques dans les deux reins. Le volume de la tumeur à droite, sa forme massive, infiltrée, alors que de l'autre côté elle se présente sous l'aspect de nodules, plaident en faveur du siège initial dans le rein droit.

Nulle part la tumeur n'est bridée par une capsule fibreuse; elle se

diffuse en petites traînées microscopiques dans le reliquat de parenchyme rénal sous-jacent. Quelques petits espaces, vides de sang, peu nombreux à la vérité, donnent l'impression qu'il existe çà et là des vaisseaux sans paroi propre.

Les éléments histologiques de cette tumeur sont des cellules rondes ou ovales, plus rarement quadrangulaires, losangiques ou fusiformes, très rapprochées mais non unies entre elles ni groupées en rosette. Autour des glomérules envahis le type fusiforme domine. Dans l'interstice de ces cellules rampent quelques minces fibroblastes et de rares fibrilles conjonctives formant par places des mailles très irrégulières. Parfois la réaction conjonctive s'accentue un peu, sans que cependant les cellules de la tumeur interposées changent de caractères.

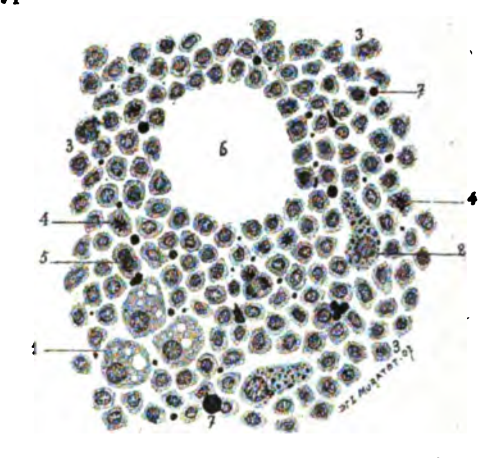


Fig. 3. — Néoplasme de la capsule surrénale.

1. Cellules de la fasciculée ; 2. Cellule pigmentée de la réticulée; 3. Petites cellules sarcomateuses ; 4. Cellules sarcomateuses en karyokinèse; 5. Cellules sarcomateuses (division directe); 6. Espace vide sans paroi propre; 7. Déchets colloïdes.

Fixation Carnoy. — Coloration = Thionine picriquée Sabrazès. G = 950 D.

Les éléments néoplasiques ont des dimensions variant de 3 à 10 μ. Leur noyau se présente sous diverses phases : tantôt compact, tantôt vésiculeux avec 2 ou 3 grains de chromatine centrale, tantôt en caryokinèse. Sous ce dernier aspect, la cellule est généralement volumineuse; nous trouvons ces mitoses en assez grand nombre, 3 ou 4 par champ d'immersion, sur les pièces fixées par le mélange de Carnoy.

On voit des éléments lymphocytoïdes éparpillés dans la tumeur, sans réticulum régulier autour. Les cellules néoplasiques baignent simplement dans un suc un peu grumeleux.

En raison du polymorphisme de ces cellules, de leur infiltration diffuse, sans formation d'alvéoles ni de rosettes, le diagnostic de sarcome surtout globo-cellulaire, çà et là fusocellulaire, ne fait aucun doute. Il ne saurait s'agir ni d'un surrénalome malin, ni d'un carcinome métastatique, ni d'un lymphadénome, ni d'une de ces tumeurs, à point de départ surrénal, mais susceptibles de se généraliser, qui ont été considérées, à tort ou à raison, comme des gliomes.

Les capsules surrénales sont envahies par le néoplasme au point qu'on a quelque peine à trouver tout d'abord des reliquats glandulaires.

On en rencontre cependant, représentés par des cellules isolées de la réticulée contenant du pigment, ou par des groupes de 2 ou 3, quelquefois 5 ou 6 cellules de la fasciculée, nuancées de rouge par les colorations à l'éosine bleu de méthylène. On trouve, vers la périphérie de la masse néoplasique, de grosses vésicules adipeuses et même de gros obules graisseux indiquant la diffusion du néoplasme au delà de la glande, dans l'atmosphère cellulo-graisseuse du voisinage. Au milieu de la tumeur, on rencontre des segments de la capsule d'enveloppe. Les parois de la veine centrale envahie sont réduites à de petits faisceaux musculaires dissociés. Des vaisseaux préexistants encombrés de cellules endothéliales desquamées persistent çà et là, au milieu du tissu néoplasique envahissant.

La tumeur est entrecoupée de fentes, d'espaces arrondis, soit vides, soit débordés par le sarcome et dans lesquels on voit de rares lymphocytes et quelques globes colloïdes. Ces vaisseaux sans paroi propre, n'ont qu'une ébauche de revêtement endothélial; dans aucun d'eux n'existent d'hématies. Pas trace non plus d'hémorrhagies interstitielles.

Ici, comme dans le néoplasme rénal, la nature sarcomateuse de la tumeur ne prête pas à contestation. La thionine picriquée montre bien la forme des cellules: les unes rondes, lymphocytoïdes; les autres ovales, cubiques ou s'allongeant en fuseau. Quelques-unes ont un noyau présentant un semis de grains chromatiques nombreux, soit plaqués comme la membrane nucléaire, soit occupant toute la masse; les premiers semblent avoir une bordure en pointillé. Cette coloration montre bien aussi les caryokinèses très nombreuses et à tous les degrés; les figures de division directe sont plus rares; il est exceptionnel de rencontrer des formes binucléées ou des groupes de 4 à 5 cellules accolées.

De plus, ce qui frappe, à l'examen de ces coupes, c'est la présence d'un semis de corpuscules abondants, de petites sphères d'inégales dimensions, les unes de la taille d'un lymphocyte, les autres d'un diamètre 2 à 3 fois plus grand. Ces boules, qui n'existent pas dans les coupes des reins, sont colorées sur les préparations au Van Gieson-Weigert en brun sombre, presque noir. Elles apparaissent violacées après l'action de la thionine; verdâtres après l'éosine-bleu de méthylène; rouges après la safranine vert lumière, jaunes après l'iode. La thionine picriquée les colore en bleu intense comme la substance colloïde dans le goitre. Quelques-unes ont des formes en larmes ou trilobées, se moulant dans les interstices des cellules, sortes de gouttes exsudées au milieu des éléments de la tumeur. A signaler aussi des lacs de substance graisseuse mesurant jusqu'à 200 μ, qui résultent de l'accumulation de déchets cellulaires, provenant du parenchyme surrénal désorganisé.

Ce sarcome, avec ses quatre localisations rénales et surrénales, présente bien des particularités intéressantes. Issu

du rein droit, il s'est propagé, non par continuité, mais par embolies métastatiques à l'autre rein et aux surrénales. Ces dernières ont subi une telle imprégnation néoplasique qu'il n'en reste que des traces: lambeaux épars de capsule d'enveloppe, faisceaux musculaires désagrégés des parois veineuses, semis discret d'éléments dissociés de la fasciculée et de la réticulée. De plus, la fonte des cellules glandulaires a amené une exsudation surabondante de globules colloïdes rappelant les corpuscules de même nature que nous avons trouvés, à l'état normal, dans le sang issu de l'organe ou puisé à la pipette dans la veine centrale. Leur absence dans les localisations rénales examinées avec la même technique montre que, dans ce cas, leur origine n'est pas néoplasique mais bien surrénale.

Il est intéressant de constater qu'alors que le rein et la surrénale ne sont plus macroscopiquement reconnaissables au milieu de la masse néoplasique, on peut encore par l'examen microscopique établir leur identité; un glomérule et un débris de canalicule indiquent qu'il s'agit du rein ; des cellules surrénales avec leurs enclaves protoplasmiques et leurs produits de désintégration caractérisent nettement l'organe en cause. Il n'est donc pas exact de dire qu'en pareil cas il ne reste rien de la capsule surrénale comme l'ont prétendu certains auteurs ; ce qui en reste est encore décelable par l'analyse microscopique.

L'effondrement des surrénales est tel qu'on se demande si le néoplasme n'a pas débuté par elles ; or l'évolution clinique semble plutôt parler en faveur d'une localisation ultime à leur niveau. Une masse de la grosseur de celle qui occupait le rein droit n'a pu prendre de telles proportions en quelques jours; de plus, la réaction fibreuse suscitée par le sarcome, dans le tissu interstitiel de ce rein, l'intensité de la sclérose, dans le rein gauche, au niveau de la ligne de démarcation du module d'avec les parties indemnes, tout cela cadre aussi avec l'idée de localisation rénale primitive. La surrénale examinée contient par contre très peu de tissu conjonctif et il n'affecte aucune disposition alvéolaire ; les caryokinèses abondent dans les cellules néoplasiques ; le

développement de la tumeur paraît être là plus récent.

Le syndrome addisonien ne s'est révélé qu'*in extremis*, dans les dix jours qui ont précédé la mort; syndrome suraigu, ne s'accompagnant pas de pigmentation des téguments, sauf sur les parties découvertes, comme les poignets, syndrome marqué par une émaciation profonde avec asthénie, relâchement des sphincters, hypotension, suffusions sanguines, etc.

Nous avons affaire ici non à un hypernéphrome généralisé, véritable *surrénalome* malin, mais bien à un sarcome dont les caractères histologiques sont identiques à eux-mêmes, dans les diverses localisations. On sait que dans les tumeurs malignes dérivées des cellules surrénales les éléments néoplasiques défient parfois par leur polymorphisme et la diversité de leur groupement toutes les classifications. Le foyer primitif rappelle certaines modalités d'épithélioma, voire même le carcinome, les métastases éloignées, le sarcome. Il en était ainsi dans une observation de Woolley[1]. La question ne se pose pas, en l'absence de groupement régulier des cellules qui affectent plutôt une diffusion anarchique, de savoir s'il s'agit d'un périthéliome, ce qui est probable, ou d'un endothélio-sarcome du type sanguin ou lymphatique. Cette tumeur, malgré ses caractères de sarcome embryonnaire encéphaloïde n'a presque pas de vascularisation propre. Les vaisseaux restés perméables des organes intéressés suffisaient à assurer sa nutrition. On ne trouve en aucun point ni lacs sanguins, ni hémorrhagies anciennes ou récentes, ni foyers de nécrose. Ce sarcome anhématode, et cependant très vivace, ne cadre pas avec la théorie déjà ancienne et souvent battue en brèche de l'origine exclusivement vasculaire sanguine des sarcomes en général.

Ajoutons, en terminant, que cet homme, atteint de sarcomatose rénale et surrénale, avait, en outre, un épithélioma superficiel spino-cellulaire, à marche lente, du poignet gauche, et de nombreuses croûtes séniles de même nature. Cette association ne saurait surprendre à cet âge.

1. WOOLLEY, Ein primärer karzinomatoider Tumor (Mesotheliom) der Nebennieren mit sarkomatösen Metastasen (*Virchow's Archiv.*, 1903, Bd. 172, p. 319).

III

APPENDICITE CHRONIQUE
ET ANOMALIES DE L'APPENDICE

PAR

M. LORRAIN

Ancien interne des hôpitaux.
Chef du laboratoire de l'hôpital Saint-Joseph.

Les différentes lésions de l'appendice au cours des inflammations aiguës ou chroniques ont été bien étudiées, surtout depuis le mémoire de MM. Letulle et Weinberg, mais les anomalies anatomiques de l'appendice paraissent assez rares.

Dans les recherches bibliographiques que nous avons faites, aussi bien que par les renseignements qu'ont bien voulu nous donner différents auteurs qui se sont spécialement occupés de l'anatomie pathologique de l'appendice, nulle part nous n'avons retrouvé d'observation analogue à celle que nous publions aujourd'hui.

A côté des causes si diverses qui ont été décrites comme occasionnant l'appendicite, peut-être devrons-nous réserver une place aux anomalies dans la structure anatomique de cet organe.

Observation clinique (résumée d'après les notes de M. Chaton, Interne du service). — M[me] M..., 45 ans, cuisinière, entre le 2 mai 1907 à l'hôpital Saint-Joseph dans le service du D[r] Le Bec. Rien à relever dans les antécédents héréditaires. La malade a toujours eu une bonne santé,

elle a été réglée à 11 ans et ses règles sont normales, elle n'est pas mariée et n'a eu ni fausse couche, ni grossesse; elle est sujette à des migraines et est hémorrhoïdaire. Depuis huit ans, environ, elle souffre de constipation et aurait, à différentes reprises, rendu des matières glaireuses : cependant cette entérite ne l'a jamais forcée à s'aliter.

Il y a cinq ans, elle a été prise de douleurs abdominales, qui se sont depuis reproduites à différentes reprises et à intervalles variables. Ces crises survenaient brusquement, généralement après une période de constipation. Elles se manifestaient par des douleurs abdominales violentes,sans localisation bien précise, sans vomissements, s'accompagnant parfois d'un peu de fièvre. On porta à cette époque le diagnostic de colique hépatique; cependant il n'y eut jamais d'ictère.

Le 13 octobre 1906, pour la première fois, un médecin appelé pour une nouvelle crise douloureuse, sans vomissements, mais avec élévation de température, pose le diagnostic d'appendicite et adresse la malade dans le service du professeur Reclus. Le diagnostic d'appendicite ne fut pas confirmé, et on pensa qu'il s'agissait de coliques néphrétiques. La malade n'a jamais uriné de sang.

Le 27 avril 1907, nouvelle crise avec douleurs abdominales violentes, localisées à droite, sans vomissements, mais avec élévation de température. De nouveau, le diagnostic d'appendicite est posé et la malade entre à l'hôpital Saint-Joseph le 2 mai. Elle n'a plus de température, mais la palpation du ventre est douloureuse et on perçoit un empâtement manifeste dans la région appendiculaire. Diète et glace sur le ventre. La malade compare la crise actuelle aux précédentes et elle est très affirmative à ce sujet.

Opération le 23 mai. — L'extraction de l'appendice est rendue difficile par le méso qui est court et fragile. Quelques fausses membranes recouvrent l'appendice, surtout dans sa partie inférieure et forment adhérences. Il n'y a ni pus, ni liquide dans la cavité abdominale, mais le méso paraît infiltré de pus. Drainage et écoulement purulent les premiers jours. Puis le drain est supprimé et la guérison se fait sans incident.

Examen macroscopique. — L'appendice mesure environ 6 centimètres de long. Il est renflé à son extrémité libre, ayant un peu la forme d'une massue (fig. 1).

Une coupe suivant AB est circulaire, son diamètre est de 1 centimètre environ.

Une coupe suivant CD est ovalaire : son diamètre est de 1 cent. 1/2 environ.

Examen microscopique. — I. Coupe suivant AB. A ce niveau on constate des lésions d'appendicite chronique. La coupe est circulaire, le méso est court et enflammé : il pré-

sente des vaisseaux dilatés à parois épaissies. Les couches musculaires sont hypertrophiées, la celluleuse est transformée en tissu conjonctif adulte, avec, par places, des traînées inflammatoires et de la dégénérescence graisseuse. La cavité appendiculaire est rétrécie : l'épithélium de revêtement est bien conservé ; quelques follicules clos sont hypertrophiés.

En résumé, lésions inflammatoires chroniques ne présentant rien de spécial.

II. Coupe suivant CD (fig. 2). A première vue on a l'im-

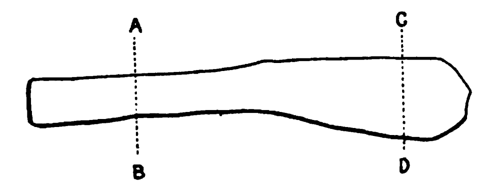


Fig. 1. — Appendice. Grandeur nature.

pression qu'un deuxième appendice est accolé au premier.

On constate que la cavité appendiculaire est rétrécie, la celluleuse est enflammée, la tunique musculaire est hypertrophiée. Les fibres musculaires sont interrompues sur une partie de leur trajet : à ce niveau la celluleuse se continue en dehors avec du tissu inflammatoire, et dans ce tissu on constate une nouvelle cavité appendiculaire dilatée avec ses glandes son chorion et, par places, une muscularis mucosæ. On constate aussi quelques amas de cellules rondes rappelant l'apparence de follicules clos, avec des traînées de lymphangite. Sur le pourtour, ce tissu inflammatoire n'est pas recouvert par le péritoine qui paraît s'arrêter au sillon limitant les deux appendices. Ce tissu inflammatoire semble avoir formé des adhérences qui ont été rompues au moment de l'opération.

Recouvrant en partie la surface de ce deuxième appendice, on voit encore par place, en avant et en arrière, une *muqueuse* avec des glandes, un chorion et quelques fibres musculaires lisses (muscularis mucosæ). Cette muqueuse présente un épithélium de revêtement, tapissant à ce niveau

la surface de l'appendice. Cette muqueuse de revêtement présente tout à fait l'aspect d'une muqueuse intestinale : elle s'arrête au niveau du sillon, limitant les deux appendices.

Remarquons enfin que le deuxième appendice ne possède

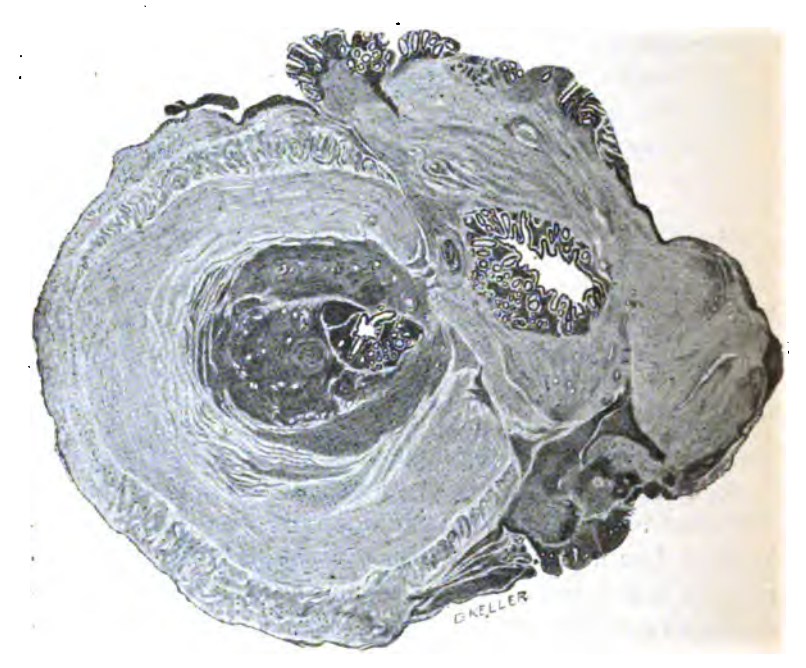


Fig. 2. — Coupe transversale C D.

pas de fibres musculaires longitudinales ou circulaires et qu'il n'existe pas de méso.

En présence de cet aspect si spécial, nous avons fait des coupes en série dans le fragment CD, et voici les différents aspects que l'on observe en progressant vers l'extrémité libre de l'appendice, et qui permettent de suivre la cavité appendiculaire dans son trajet.

1° Les coupes sont circulaires. Lésions d'appendicite chronique, mais la cavité appendiculaire est double, les deux cavités accolées étant séparées par un pont formé par le chorion de la muqueuse. Les fibres musculaires circu-

laires sont interrompues sur une partie de leur trajet, et la celluleuse fait hernie au dehors à ce niveau. Sur une coupe on voit les deux cavités communiquant entre elles.

2° On ne constate plus qu'une cavité, les fibres musculaires ne sont plus interrompues, la coupe est circulaire, un peu allongée et l'aspect rappelle celui décrit en AB.

3° La coupe tend à devenir ovalaire : lésions d'appendicite chronique ; cavité rétrécie. Sur un point limité, les fibres musculaires sont interrompues ; à ce niveau l'appendice est revêtu de tissu conjonctif inflammatoire duquel s'échappe un bourgeon muqueux venant faire saillie à la surface : ce bourgeon contient des glandes et présente un épithélium de revêtement.

4° L'appendice tend à prendre une forme nettement ovalaire. Le tissu inflammatoire se trouve accolé à l'appendice, à ce niveau les fibres musculaires sont interrompues. Dans une de ses portions, le tissu inflammatoire est tapissé par une muqueuse. Au centre du tissu inflammatoire on voit apparaître un cul-de-sac glandulaire.

5° Les culs-de-sac glandulaires se sont multipliés et on voit bientôt apparaître une cavité appendiculaire. De plus, un revêtement muqueux apparaît de l'autre côté et nous avons l'aspect représenté sur la figure 2.

Sur une des coupes, cette deuxième cavité appendiculaire est située très superficiellement et n'est séparée de la cavité péritonéale que par quelques tractus conjonctifs. A ce niveau et de chaque côté les culs-de-sac glandulaires se continuent avec les glandes de la muqueuse qui forme revêtement.

6° Les deux cavités appendiculaires tendent à se rapprocher. Bientôt les culs-de-sac glandulaires se touchent, les cavités se fusionnent. Il n'existe plus alors qu'une cavité située dans l'intervalle des fibres musculaires interrompues. La celluleuse se continue avec le tissu inflammatoire situé en dehors de l'appendice : ce tissu inflammatoire présente encore à sa surface des vestiges de revêtement muqueux.

7° On ne voit plus de cavité appendiculaire mais seulement quelques culs-de-sac glandulaires.

8° Les fibres circulaires toujours interrompues laissent

communiquer la celluleuse avec le tissu inflammatoire extérieur. Sur une faible portion de sa surface on voit encore quelques vestiges de la muqueuse formant revêtement.

La portion de l'appendice ne contenant plus de cavité, présente environ une longueur de huit millimètres.

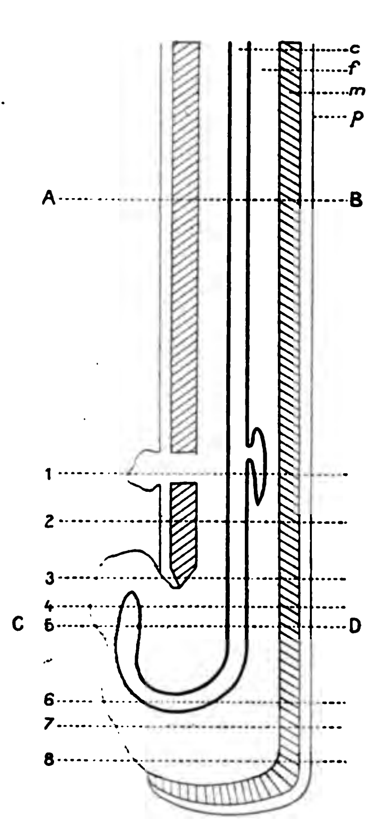


Fig. 3. — Coupe longitudinale (schématique).

p, péritoine. — *m*, fibres musculaires. — *f*, celluleuse. — *c*, cavité.
Les numéros correspondent aux coupes décrites dans le texte.

Si maintenant nous nous reportons à une coupe longitudinale (fig. 3), nous voyons, sur la coupe AB, le péritoine (*p*), les fibres musculaires (*m*), la celluleuse (*f*), la cavité appendiculaire (*c*). Plus bas nous retrouvons les différentes coupes du fragment CD.

1° Les fibres musculaires sont interrompues, il s'est fait de plus un diverticule de la muqueuse et nous avons deux cavités accolées.

2° Les fibres musculaires ne sont plus interrompues : il n'y a qu'une cavité.

3° Les fibres musculaires diminuent d'épaisseur et vont s'interrompre de nouveau. La celluleuse communique avec le tissu inflammatoire extérieur à l'appendice.

4° La coupe intéresse le cul-de-sac terminal de la cavité appendiculaire.

5° La celluleuse se continue avec le tissu inflammatoire et nous voyons deux cavités appendiculaires (fig. 2). La muqueuse de revêtement n'est pas figurée sur la coupe longitudinale, car en réalité ces épithéliums se trouvent sur des plans antérieur et postérieur à la figure 3.

6° Les deux cavités se fusionnent.

7° Il n'y a plus de cavités mais seulement la coupe de quelques culs-de-sac glandulaires correspondant à la courbure de la cavité.

8° On voit les fibres musculaires interrompues et du tissu conjonctif inflammatoire.

CONCLUSIONS

Ces différentes coupes nous montrent nettement que la cavité appendiculaire, au lieu de se continuer jusqu'au fond de l'appendice, s'est échappée au dehors par la brèche faite dans les fibres musculaires, et s'est recourbée le long de l'appendice. Cette muqueuse appendiculaire s'est trouvée entourée de tissu inflammatoire se continuant avec la celluleuse.

L'interprétation de la muqueuse formant revêtement est beaucoup plus délicate. Peut-être cette muqueuse a-t-elle pris naissance aux dépens de la muqueuse appendiculaire elle-même dans la partie où cette muqueuse se trouvait placée très superficiellement?

Il est également assez difficile de dire à quel moment et à la suite de quel processus ces déformations se sont produites. Nous ne pouvons envisager que deux hypothèses :

a) A la suite d'accidents d'appendicite aiguë, les fibres musculaires s'étant rompues, la muqueuse a fait hernie au dehors et la cavité s'étant elle-même perforée, la muqueuse a pu bourgeonner en surface.

b) Il s'agit de malformations congénitales multiples et les fibres musculaires ne s'étant pas développées sur toute la hauteur de l'appendice, la muqueuse a fait hernie et s'est continuée au dehors.

En résumé s'agit-il des *déformations* consécutives à des

poussées d'appendicite ou de *malformations* ayant prédisposé l'appendice à des poussées inflammatoires? C'est cette hypothèse que nous serions tenté d'accepter.

Quoi qu'il en soit, ce cas est assez remarquable par le trajet suivi par la cavité appendiculaire et surtout par la présence d'une muqueuse intestinale tapissant en partie la surface de l'appendice et le limitant du côté de la cavité péritonéale, et cela depuis un temps indéterminé.

IV

SUR UN MICROBE PARTICULIER

TROUVÉ DANS UN KYSTE HYDATIQUE SUPPURÉ ET GAZEUX

(*Bacillus moniliformis*)

PAR

M. Marcel GARNIER

Médecin des hôpitaux de Paris.

L'examen bactérioscopique du pus prélevé à l'ouverture d'un kyste hydatique suppuré et gazeux, que j'ai observé avec M. Lecène[1], m'a permis de reconnaître dans ce pus l'existence d'un microbe particulier qui ne paraît pas pouvoir être identifié avec aucune espèce connue.

Ce microbe a un aspect caractéristique. Dans le pus il se présente sous forme de bâtonnets plus ou moins allongés, rarement rectilignes, le plus souvent renflés en un point de leur trajet ou à une de leurs extrémités (fig. 1). Quand leur renflement est terminal, il donne à l'élément l'aspect d'une massue; souvent chaque bâtonnet présente plusieurs parties renflées, arrondies, reliées entre elles par des filaments ténus; comme les parties renflées sont toujours beaucoup plus colorées que les filaments, elles apparaissent seules à un examen superficiel, si bien qu'on pourrait croire parfois

1. Garnier et Lecène. Kyste hydatique suppuré et gazeux de l'arrière-cavité de l'épiploon. *Bulletins de la Société médicale des hôpitaux*, 31 mai 1907, p. 563.

à un amas de cocci, mais une étude plus attentive permet vite de reconnaître les filaments d'union.

Rarement les éléments se présentent à l'état isolé ; le plus souvent, ils sont réunis en amas comprenant chacun 8 à 10 éléments groupés sans ordre; quelquefois ils s'écartent les uns des autres en divergeant d'un centre commun comme les rayons d'une roue. Dans ces amas les bâtonnets paraissent souvent implantés les uns sur les autres; s'agit-il alors d'un seul organisme ramifié, ou d'éléments indépendants simplement accolés les uns aux autres? C'est une question qu'il est impossible de trancher par le seul examen du pus; si en effet dans certains groupes on peut reconnaître l'existence d'un espace clair entre les différents éléments, dans d'autres l'examen le plus attentif ne montre aucune solution de continuité.



Fig. 1. — Examen direct du pus du kyste hydatique suppuré. On voit les amas microbiens au milieu de globules de pus et de quelques hématies,



Fig. 2. — Aspect du microbe cultivé sur gélose.

Fig. 3. — Aspect du microbe cultivé sur bouillon.

Dans les cultures, l'aspect morphologique est sensiblement le même; toutefois les éléments sont moins volumineux, ils forment des amas moins considérables, les ramifications sont plus rares, mais les renflements persistent toujours (fig. 2 et 3); et l'aspect du microbe rappelle assez bien celui d'une série de grains enfilés autour d'une corde comme ceux d'un collier ou d'un chapelet. En raison de cette disposition on peut donner à ce microbe, si toutefois on admet qu'il rentre dans le genre *bacille*, le nom de *bacillus moniliformis*.

Ce microbe se colore facilement par le bleu de Löffler et la solution hydro-alcoolique de violet de gentiane; il reste coloré par la méthode de Gram. Les renflements sont toujours fortement teintés, tandis que les filaments d'union sont plus clairs.

Les cultures peuvent être faites à l'air ou à l'abri de l'air. Le pus prélevé aseptiquement pendant l'opération avait été semé en bouillon et gélose aérobie et dans plusieurs tubes de gélose sucrée profonde. Les uns et les autres donnèrent lieu au développement du même microbe, qui dans les milieux anaérobies était associé au *staphylococcus parvulus* de Veillon et Zubee dont il fut facile de le séparer.

Sur gélose en surface, le développement est toujours peu abondant. Après 24 heures d'étuve, on voit apparaître au niveau de la strie d'ensemencement une traînée blanchâtre, transparente, peu visible, tandis qu'un léger dépôt se forme dans la partie inférieure de la goutte de liquide exsudé. Les jours suivants, l'aspect reste sensiblement le même; les colonies ne deviennent pas plus apparentes.

Sur gélose-ascite, la culture est un peu plus abondante; elle forme un voile transparent, qui se répand sur tout le milieu. Mais elle ne fut vraiment luxuriante que sur le premier tube de gélose ensemencé directement avec le pus prélevé sur le malade. Tout le long de la goutte de pus qui avait coulé comme une larme du haut en bas de la gélose, on vit apparaître les jours suivants une culture épaisse,

qui ne dépassa pas les bords de la goutte et ne se répandit pas sur le reste de la surface de la gélose. Il semble que cet abondant développement a été dû aux matériaux nutritifs contenus dans la goutte de pus; comme l'addition d'ascite à la gélose ne facilite pas beaucoup la végétation du microbe, on peut penser que ce sont surtout les débris leucocytaires qui ont favorisé sa culture.

Le développement se fait assez rapidement en bouillon ordinaire; le milieu se trouble dans toute son étendue, et au bout de quelques jours un dépôt abondant se forme au fond du tube. Si le bouillon est additionné d'ascite, le dépôt est plus considérable. Dans l'ascite pure, le microbe ne se développe pas.

Dans le bouillon rendu acide par l'addition d'une petite quantité d'acide chlorhydrique, le développement a lieu encore facilement; si l'acidité est prononcée, le bouillon reste clair; la culture se fait sous forme de grumeaux qui flottent dans le liquide par agitation et se déposent au fond du tube.

Le bouillon glycosé ne paraît pas convenir au développement du microbe; il n'en est pas de même du bouillon saccharosé et du bouillon lactosé; dans ces milieux, la culture est abondante; et si on les a additionnées de craie, on voit surtout dans le bouillon saccharosé des bulles de gaz se dégager à la surface et former une collerette le long des parois du tube.

Le lait est acidifié et coagulé en petits grumeaux; si on a eu soin d'ajouter de la teinture de tournesol, le milieu devient en trois jours complètement rose.

Dans l'eau peptonée, le microbe pousse assez abondamment; mais le milieu n'est pas troublé ; des grumeaux fins se forment dans le liquide et se déposent au fond du tube.

Sur pomme de terre, aucune culture apparente ne se développe ; mais si on gratte la surface ensemencée, on trouve quelques formes bacillaires ayant l'aspect déjà décrit. A la longue, en quatorze jours dans un cas, quelques petites colonies blanchâtres apparaissent.

En gélose sucrée profonde, le développement se fait rapi-

dement; dès le lendemain de petites colonies opaques apparaissent dans le milieu, aux différents étages de la gélose ; quelques bulles de gaz se forment; au bout de quarante-huit heures, les gaz deviennent plus abondants et font éclater la gélose.

Ce microbe ne pousse qu'à la température de l'étuve ; à 18-20° il ne donne de culture ni en bouillon ni en gélatine. Si on ensemence un tube de gélatine et qu'on le mette à l'étuve à 37°, un abondant dépôt se forme, mais, sortie de l'étuve et refroidie, la gélatine se reprend de nouveau en gelée, même quand le tube a été laissé à l'étuve pendant dix-neuf jours.

La virulence de ce bacille est faible.

Un cobaye de 520 grammes reçut dans le péritoine 5 cc. d'une culture en bouillon ; l'animal maigrit lentement les jours suivants, et mourut au bout de vingt-neuf jours ; l'autopsie ne permit de constater aucune lésion macroscopique.

Un autre cobaye du même poids reçut sous la peau 3 cc. d'une culture âgée de quatre jours ; il maigrit les jours suivants; puis il parut se remettre; il mourut seulement deux mois après l'inoculation.

Chez le lapin l'inoculation sous-cutanée donne une lésion locale ; un lapin de 1 750 grammes reçut 5 cc. sous la peau; il présenta à ce niveau une induration ; puis l'animal fut pris de diarrhée; il ne survécut que dix jours plus tard.

Un autre lapin plus petit, pesant 1 550 grammes, reçut 11 cc. de culture sous la peau ; au bout de 48 heures on constatait à ce niveau une infiltration étendue ; les jours suivants un abcès se forma qui s'ouvrit et s'évacua au dehors. Cette lésion guérit complètement. Néanmoins l'animal s'affaiblit et mourut cinquante et un jours après l'inoculation, douze jours après la cicatrisation de l'abcès.

Trois lapins furent inoculés par la voie intra-veineuse. L'un de 1 620 grammes reçut 1 cc. 1/2 de la culture ; il maigrit rapidement et mourut huit jours après l'inoculation; son poids était tombé à 1 150 grammes. L'autopsie pratiquée immédiatement après la mort ne permit pas de constater de lésions ; le sang du cœur et le tissu rénal semés dans diffé-

rents milieux ne donnèrent lieu au développement d'aucune cnlture.

Un lapin de 2 020 grammes reçut dans les veines 5 cc. de la culture ; il maigrit légèrement les jours suivants, mais se rétablit et survécut ; il était vivant et bien portant quarante jours après l'inoculation.

Un troisième lapin de 2 370 grammes fut inoculé avec 14 cc., dont 7 cc. provenaient d'une culture en bouillon ordinaire datant de neuf jours, et le reste d'une culture en bouillon-ascite vieille de seize jours. Il maigrit beaucoup et présenta de la diarrhée les jours suivants, mais il survécut; quatre mois après l'injection il était toujours en bon état, sans avoir repris pourtant son poids primitif.

Ainsi aucun de ces animaux, même après l'inoculation de fortes doses, n'a succombé à une septicémie. Mais tous ont présenté des phénomènes morbides, de l'amaigrissement, souvent de la diarrhée et un certain nombre sont morts plus ou moins rapidement. On pouvait donc se demander si dans les cultures on ne trouverait pas de produits toxiques.

Une culture en bouillon laissée seize jours à l'étuve fut filtrée sur un filtre de Kitasato. Ce liquide filtré abandonné jusqu'au lendemain laissa déposer un abondant précipité. On décanta et on en injecta en dix minutes 50 cc. à un lapin de 1 760 grammes, ce qui correspond à 28 cc. par kilogramme. L'animal ne présenta pendant l'injection aucun phénomène toxique ; mais, une heure après, il paraissait absorbé; le lendemain matin, seize heures environ après l'injection, l'animal était couché dans sa cage, immobile, incapable de se relever, ne répondant pas aux excitations ; l'après-midi, il était dans le même état, il avait de plus de la diarrhée ; sa température atteignait seulement 28°; il mourut la nuit suivante, c'est-à-dire trente heures environ après l'injection. A l'autopsie le foie était marbré de plaques blanches, les reins étaient blanchâtres, les capsules surrénales présentaient un piqueté hémorragique.

Injecté à des cobayes ce liquide se montra aussi doué

d'une certaine toxicité. Deux cobayes, pesant l'un et l'autre 560 grammes, reçurent l'un 8 cc., l'autre 4 cc. de la toxine dans le péritoine. Le lendemain, ils avaient maigri tous deux, le premier pesait 510 grammes, l'autre 480 grammes, mais ils ne paraissaient pas malades. On injecta de nouveau au premier 4 cc. de la toxine, et au second 4 cc. non plus de toxine, mais d'une culture en bouillon datant de quatre jours. Les deux animaux continuèrent à maigrir. Le premier, celui qui n'avait reçu que de la toxine, en tout 12 cc., mourut cinq jours après la première injection ; à l'autopsie les capsules surrénales étaient congestionnées et les reins pâles. Le second, qui avait reçu la culture vivante après la toxine, vécut neuf jours ; le sang du cœur semé à l'autopsie se montra stérile ; les surrénales et les reins étaient altérés comme chez le premier cobaye.

Ainsi ce microbe ne détermine pas de septicémies ; mais il sécrète un poison qu'on peut retirer des cultures, et qui tue l'animal lentement en donnant de la diarrhée.

*
* *

C'est surtout par son aspect morphologique que ce microbe est remarquable. Sa forme en chapelet le distingue nettement des autres bacilles, et même l'existence de ramifications permet de se demander s'il s'agit bien d'une bactérie.

Il convient de remarquer pourtant que les ramifications ne se voient nettement que dans les préparations faites avec le pus; encore en beaucoup de points reconnaît-on par un examen attentif que l'aspect ramifié est dû à la juxtaposition d'éléments séparés par un mince espace clair. Dans les préparations faites avec les cultures sur gélose ou en bouillon, il est facile de reconnaître qu'aucune ramification véritable n'existe.

Si, enfin, on fait des cultures en goutte suspendue, on peut étudier sous le microscope l'aspect du microbe vivant; jamais

dans ce cas on ne constate de ramifications ; chaque élément apparaît isolé, dépourvu de mouvements, n'émettant jamais de prolongements latéraux.

On peut donc conclure qu'il s'agit bien d'une bactérie appartenant au genre *bacille* et le nom de *bacillus moniliformis* qui rappelle sa forme spéciale peut lui être attribué.

V

RECHERCHES SUR
LES RÉACTIONS SANGUINES DANS LES ANÉMIES
ET LES ÉTATS INFECTIEUX DE L'ENFANCE
SURTOUT ACCOMPAGNÉS DE GROS FOIE ET DE GROSSE RATE

PAR

E. LENOBLE
Ancien interne des hôpitaux de Paris
Médecin adjoint de l'hôpital civil de Brest

PREMIER MÉMOIRE

Il est peu de maladies de l'enfance qui ne s'accompagnent de perturbations profondes dans le domaine de l'Hématologie. Depuis que les études sur le sang ont pris une place prépondérante dans la nosographie sous l'impulsion des travaux de Denys, d'Hayem, de Virchow, de Neumann, la science s'est enrichie d'un certain nombre de connaissances d'un intérêt immédiat qui laissent soupçonner l'important profit qu'on pourra retirer de recherches systématiques des altérations sanguines dans les infections les plus diverses. L'anémie est donc banale chez les enfants, mais si l'on envisage ce terme dans sa conception la plus large qui comporte les multiples modifications des éléments figurés et du plasma, on reconnaît que son étude projette une vive lumière sur certains côtés obscurs de la pathogénie et de la séméiotique. C'est à ce point de vue que nous avons examiné, à la Consultation externe de l'Hôpital civil de Brest, un certain nombre de jeunes sujets, chez lesquels des affec-

tions, en apparence banales, s'accompagnaient de signes qu'on n'y constate pas d'ordinaire. Nous avons pu nous assurer que très souvent l'étude détaillée du sang fournissait l'explication de ces anomalies. Mais avant d'entrer dans l'exposé de ces recherches, nous croyons utile de donner quelques détails sur la méthode que nous avons suivie. Tous nos examens ont été pratiqués à la même heure et chez des sujets à jeun. Les instruments dont nous avons fait usage sont ceux du professeur Hayem dont nous avons adopté la terminologie. Nous avons fait construire par Nachet une éprouvette moins grande que celle de l'hématimètre pour l'étude des propriétés physiques du caillot et du sérum, à cause de la difficulté qu'il y a parfois à recueillir une forte proportion de sang chez l'enfant. Nous avons toujours dans la mesure du possible pratiqué l'examen complet et total de ce milieu par les moyens actuellement connus. Enfin, lorsque l'occasion nous en a été fournie, c'est au procédé de fixation de Dominici que nous nous sommes adressé comme au meilleur, pour les recherches histologiques qui complètent de pareilles études. Ainsi nous avons pu nous rendre compte de cette vérité maintenant admise par tous les hématologues, que les altérations du sang circulant sont la représentation exacte des modifications microscopiques des centres de l'hématopoièse sous l'influence des infections diverses.

I. — LES MALADIES HÉMORRAGIPARES

A. — Des trois observations qui suivent, la première se rattache incontestablement à l'Anémie Infantile Pseudoleucémique. L'examen que nous n'avons pu faire qu'à une seule reprise révèle des troubles profonds dans le chimisme du milieu sanguin se traduisant par des anomalies dans la coagulation : le sang est fluide et pâle, avec transsudation abondante et rapide d'un sérum décoloré. Les éléments figurés subissent une désorganisation profonde : modifications dans la couleur, le calibre des globules rouges ; altérations du stroma se traduisant par la poïkilocytose ; irritation intense des centres hématopioétiques et mise en liberté

d'hématies nucléées, appartenant à la variété des normoblastes mais aussi des mégaloblastes; diminution dans le nombre des hématoblastes. A signaler l'absence de karyokinèse que Luzet[1] a rencontrée dans ses deux observations. Pour notre part, nous n'avons constaté que des noyaux découpés, bourgeonnants ou multiples. Du reste, si l'on s'en rapporte aux figures de la thèse de Luzet, on se rendra compte que bon nombre de noyaux sont en voie de bourgeonnement plutôt qu'en mitose. Les cellules blanches prédominantes appartiennent pour la plupart à la variété des neutrophiles polynucléés, aux formes de transition d'Ehrlich, ou sont nettement des myélocytes; du reste il y a inversion de la formule leucocytaire infantile normale par suite de la diminution des éosinophiles et des lymphocytes et de l'exagération dans le nombre des grands éléments clairs mononucléés, qui paraissent jouer le rôle de macrophages.

Notre étude diffère en ce point des recherches de Luzet qui a trouvé une augmentation dans le nombre des éosinophiles et des petits lymphocytes, avec diminution dans la quantité « des formes intermédiaires, les globules hyalins à noyau volumineux, pâle, plus ou moins lobé ». Cet auteur a trouvé dans l'une de ses observations des formes leucocytaires à noyau plus pâle que le protoplasma, qu'il considère comme ressemblant fort « à certains éléments blancs de la rate et de la moelle de os ». Il est vraisemblable qu'il s'agissait en effet de myélocytes, mais M. Luzet n'ayant malheureusement pas employé les colorations caractéristiques, n'a pu se prononcer sur la nature exacte de ces cellules. Il est certain aussi que les éléments de la série blanche sont susceptibles de se modifier suivant les circonstances, et que l'équilibre leucocytaire est sujet à de grandes variations d'un jour à l'autre. Cependant on dit aujourd'hui qu'un pareil sang a surtout pour caractéristique d'être en réaction myéloïde comme les appareils hématopoiétiques eux-mêmes.

Il estimpossible, avec ce seul examen, de trancher la question si discutée de la nature de cette affection. L'enfant était

1. Étude sur les Anémies de l'Enfance et sur l'Anémie infantile pseudoleucémique. *Thèse de Paris*, 1891, Steinheil.

de souche saine et nous avons pu nous assurer qu'aucune tare sérieuse, comme la syphilis ou la tuberculose, ne pouvait être suspectée chez lui. Mais il existait de longue date des troubles gastro-intestinaux ayant certainement favorisé une infection qui avait donné lieu à un tableau clinique rappelant la méningite et pouvant faire craindre une fièvre typhoïde avant de se localiser définitivement sur les centres hématopoiétiques. Il nous paraît que ce cas, malgré l'absence d'examen histologique, est favorable à l'hypothèse de von Jacksch, Luzet et Hayem qui voient dans l'anémie infantile pseudo-leucémique plus qu'un syndrome morbide.

B. — La deuxième observation est plus difficile à faire rentrer dans un cadre morbide déterminé. Ici encore, il s'agit d'une infection à point de départ gastro-intestinal, à localisation sur le foie, s'accompagnant d'œdème généralisé avec hémorragies multiples à prédominance cutanée et intestinale, sans retentissement sur la rate ni sur les ganglions. Les lésions intéressent avant tout le plasma sanguin : le sang était très fluide, difficile à arrêter, avec retard prolongé dans la formation du cruor restée longtemps incomplète, et coagulation plasmatique. Mais ici les altérations des éléments figurés prédominent sur les cellules de la série blanche. Si les poïkilocytes sont nombreux, en revanche la réaction normoblastique de Dominici est médiocre et peu efficace. Seule la chloro-anémie est accentuée et les hématoblastes rares. L'irritation des centres de l'hématopoièse a surtout frappé les lymphocytes neutrophiles au détriment des polynucléaires, surtout des éosinophiles. L'ébranlement des centres, indépendamment des myélocytes ordinaires, se manifeste par l'apparition des cellules de Türck dans le sang périphérique. Bien que nos colorations ne puissent nous permettre l'affirmative, il est vraisemblable qu'un certain nombre des éléments que nous avons catalogués lymphocytes sont des myélocytes jeunes, encore indifférenciés, analogues à ceux de la leucémie aiguë. Toutefois et comme nous n'avons vu l'enfant que pendant les dernières heures de son existence, il est possible que les réactions agoniques aient modifié sa formule leucocytaire. Mais cette réserve faite,

nous pensons nous trouver en présence d'un cas d'intoxication massive des centres de l'hématopoïèse, avec prédominance d'action sur les éléments de la série blanche et sur le sang circulant. On peut appliquer à de pareils cas les réflexions suggérées à MM. Vaquez et Aubertin par les altérations sanguines qui leur paraissent différencier l'anémie splénique myéloïde de la leucémie myéloïde, par leur teneur comparative en myélocytes et en hématies nucléées[1]. Il existe ici une suractivité myéloïde spécialisée vers la série blanche et nul doute que les altérations histologiques ne décèlent en pareil cas une superproduction des myélocytes irrités et déviés de leur type primitif comme l'indique la présence des cellules de Türck.

C. — C'est encore à des troubles gastro-intestinaux longtemps prolongés que sont dus les phénomènes morbides de notre troisième observation. Mais ici l'infection est relativement médiocre et son action a pour effet de réveiller les centres de l'hématopoïèse et de réparer les pertes sanguines qu'elle a contribué à produire. Lors du premier examen, l'enfant se trouvait dans les conditions d'un sujet atteint d'hémorragie aiguë qui répare ses pertes : l'anémie est intense; le sérum abondant, dépigmenté, contraste avec la petitesse du caillot; les hématies ne se groupent qu'en petits amas mélangés d'abondants hématoblastes et de nombreux leucocytes. La réaction hématoblastique est intense et sur les lames colorées les globules rouges sont remarquables par la variabilité de leur taille; leur valeur globulaire est médiocre. C'est le tableau magistralement décrit par le professeur Hayem[2]. Mais comme il s'y mélange un élément infectieux, on voit apparaître dans le sang pur un reticulum incomplet et la réaction normoblastique de Dominici manifeste l'irritation des centres myéloïdes dont elle est l'image extériorisée, surtout lorsque, comme dans le cas présent, l'apparition des cellules rouges s'accompagne de modifications nucléaires (bourgeonnement du noyau). C'est pour la même

1. Vaquez et Aubertin, Nature de l'anémie splénique myéloïde. *Société de Biologie*, 5 mai 1904.
2. Hayem, *Du sang*, 1889, p. 823-824.

raison que la leucocytose est intense : les lymphocytes toujours nombreux chez l'enfant augmentent encore de nombre : les polynucléaires et les éosinophiles deviennent plus rares, en même temps qu'apparaissent des formes anormales : la réaction myéloïde est ici complète. Mais la persistance de l'état infectieux s'oppose à la marche normale de la réparation sanguine, et ce n'est qu'après de longs mois que les cellules médullaires disparaissent définitivement de la circulation périphérique. Cette observation nous paraît être le type de l'effort accompli dans l'acte de la rénovation sanguine par les centres de l'hématopoièse, à la fois sollicités par la soustraction brusque d'une forte proportion de sang et irrités par une infection prolongée d'intensité moyenne. Cet effort est efficace, à condition toutefois de soustraire les appareils sanguiformateurs à la cause nocive qui peut à la longue amener leur déchéance définitive, comme dans les cas précédents.

D. — Notre quatrième observation est encore un exemple de désordres déterminés par la mauvaise alimentation du premier âge et des altérations qui en résultent du côté du tube digestif. Elle a trait à une maladie de Barlow observée dans la période de déclin d'une récidive. C'est de Bruin [1] qui le premier a signalé la myélémie au cours de cette affection. Nous n'avons pu nous procurer le travail de cet auteur, et les renseignements que nous allons donner nous ont été aimablement fournis par notre collègue et ami M. Clerc. De Bruin étudiait les réactions sanguines au cours de quelques états anémiques de la première enfance, en particulier dans l'anémie splénique. A cette occasion il cite un cas de maladie de Barlow où l'examen du sang, pratiqué à deux reprises, lui fournit les renseignements suivants : 16 septembre : hémoglobine : 55. — hématies : 5.820.000. — globules blancs : 26.400. — hématies nucléées : normoblastes 871 ; mégaloblastes : 20, par millimètre cube du sang. La numération des blancs donnait pour cent : polyneutro : 46. — grands mono : 14.4. — lymphocytes : 3,3. — polyéosino : 3,3. —

1. De Bruin, *Nederland Tydschrifft nor Geneskunde*, 1902, n°s 11 et 12.

myélocytes : 3,3. — Le 2 novembre : hémoglobine : 60 — N — 5.840.000. — B — 23.125. — Rn — très peu. — poly-neutro : 37. — grands mono : 19. — lymphocytes : 44. — polyéosino : 0. — myélocytes : 0. Dans les deux examens existaient de la polychromatophilie, des microcytes, des macrocytes. des poïkilocytes, mais pas de mastzellen ni de mono-éosinophiles.

Nous-même, dans un précédent travail[1], nous avons cherché à déterminer la formule sanguine de la maladie de Barlow. Nous avons vu qu'elle se caractérisait essentiellement : *a*) par une absence de rétraction du caillot; — *b*) par des altérations hématoblastiques; — *c*) par une réaction myéloïde constante mais atténuée.

La troisième observation que nous faisons connaître est confirmative de cette manière de voir. Bien que nous n'ayons pu examiner le sujet qu'à la fin de la période d'état, nous avons retrouvé les mêmes altérations mais très atténuées. La lymphocytose a été plus marquée que dans nos deux premiers examens, ce que nous considérons comme un signe de défense efficace et de résistance à l'infection. Dans tous nos cas, nous avons observé une réaction hématoblastique intense surtout à la période de réparation sanguine. On sait que les recherches récentes de Le Sourd et Pagniez[2] ont été confirmatives de l'hypothèse émise depuis longtemps par le professeur Hayem sur le rôle de ces organites dans la transsudation du sérum.

Ici encore l'effort de l'organisme pour combattre l'infection est sérieux et efficace, et l'on retrouve les deux réactions significatives de la lutte contre le double processus de l'anémie et de l'adultération sanguine : l'excessive augmentation des hématoblastes et l'apparition des hématies nucléées avec leurs corollaires indispensables, les cellules blanches de la moelle.

Nous avons, dans nos précédentes études, établi un paral-

1. Lenoble, *Soc. de Biologie* et *Anatomique*, 8 janvier 1904. — Les altérations du sang dans la maladie de Barlow : *La Pédiatrie pratique*, 15 mars 1904.

2. Le Sourd et Pagniez, Un procédé d'isolement à l'état de pureté des hématoblastes du sang, *C. R. Académie des Sciences*, 25 juin 1906. — Id. *C. R. Société de Biologie*, juillet 1906.

lèle entre la maladie de Barlow et la maladie du sang que nous avons appelée Purpura Myéloïde à cause des altérations sanguines toujours identiques à elles-mêmes que nous y avons signalées. Si l'on se refuse à considérer le syndrome de Barlow comme une variété particulière de cette dernière affection, on ne pourra nier qu'elle constitue une sorte de transition entre le purpura myéloïde et les autres variétés de maladies de l'hématopoïèse, en raison de son origine et par ses altérations sanguines si spéciales. Par l'absence de rétraction du caillot et la myélémie, elle rappelle le purpura myéloïde; par son origine intestinale, elle se rapproche des anémies à type hémorragique et aussi de l'anémie pernicieuse dont nous donnerons plus loin un exemple. C'est dire que les grandes affections du sang se rattachent insensiblement les unes aux autres par des liens de commune origine dont l'infection forme la base, mais qu'elles s'individualisent par les réactions variables et complexes qu'entraînent les diverses toxines qui les tiennent sous leur dépendance.

Observation. I. — *Anémie infantile pseudo-leucemique à gros foie et grosse rate (Type Von Jacksh et Luzet), à terminaison fatale et à évolution lente. Réaction myéloïde intense et totale. Séparation d'un sérum très abondant, depourvu de pigments avec caillot très rétractile. Leucocytose intéressant surtout les grands mono clairs. Leucopénie des polynucléaires, des éosinophiles et surtout des lymphocytes.*

Nic... Jean, 3 ans 1/2. Est venu à terme dans de bonnes conditions. Élevé au biberon, mais dès l'âge de 15 à 18 mois il a mangé de la viande. A 6 mois, une attaque de faux croup et une entérite chronique caractérisée par de petites crises de diarrhée assez fréquentes. Le début de l'affection actuelle remonte à 2 mois (14 avril 1902), par des douleurs violentes dans les articulations, de la raideur de la nuque et de la colonne vertébrale telle que l'enfant ne se retournait que difficilement, le tout céda rapidement au salicylate de soude. Peu à peu, le ventre se ballonna, la langue devint blanche tout en restant humide, une bosse d'abord légère se développa au niveau et au-dessus de la tempe droite; l'enfant perdit sa gaîté, l'anémie s'accusa et les forces diminuèrent, la rate et le foie augmentèrent de volume au point de devenir perceptibles à la palpation. La température monta parfois, mais pas constamment à 37°,8 et 38°,5 comme maximum. L'enfant se plaignait de douleurs dans le ventre. Un séro-diagnostic resta négatif.

État actuel au 14 juin 1902. — Enfant blond et très pâle, à muqueuses décolorées, à langue blanche, à conjonctives bleuâtres. Il présente à la région temporale droite, cachée par la bordure des cheveux, une tumeur indolore, fluctuante, arrondie, sans limites osseuses, sur laquelle les veines se dessinent nettement. Cette tumeur est animée de battements communiqués, très nettement perceptibles en certains points, très obscurs ou nuls en d'autres. Le visage est bouffi, la circulation veineuse très accentuée. La peau présente une coloration d'un blanc jaunâtre. Au niveau des paupières supérieures on note une ecchymose large, d'un bleu rosé, présentant ailleurs la coloration jaunâtre du sang en voie de résorption. On ne note nulle part ailleurs de taches purpuriques. Le médecin traitant a vu une petite ecchymose sur la joue gauche maintenant disparue. Au niveau du cou, on note dans la région rétro-cervicale quelques ganglions du volume d'un haricot roulant sous le doigt.

Le thorax est bien conformé, mais l'amaigrissement est notable. Les zones ganglionnaires trachéo-bronchiques sonnent bien. On ne constate pas de bruits morbides dans les poumons. La respiration tantôt très accélérée, tantôt calme, parfois suspirieuse, est en moyenne de 40 à la minute. Les battements du cœur, énergiques, varient de 120 à 140. Il existe des souffles extra-cardiaques à tous les orifices, ils sont assez peu perceptibles. Pas de thrill au niveau des vaisseaux du cou. La mère a remarqué que les respirations s'accélèrent si l'enfant s'alimente et prennent alors un rythme précipité. Pas de ganglions dans les aines ni dans les aisselles. L'abdomen volumineux, distendu par les gaz, refoule les dernières fausses côtes en haut et en dehors, le météorisme existe partout et partout la sonorité est élevée, à l'auscultation du cœur, on entend des bruits métalliques de provenance stomacale. Il n'y a pas d'ascite, le foie déborde les fausses côtes de deux travers de doigt. Le bord libre de l'organe est lisse. La rate est nettement perceptible à la palpation. La limite inférieure déborde les fausses côtes de deux travers de doigt, elle est lisse et dure. La percussion permet de la reconnaître nettement et elle s'étend de haut en bas de la deuxième côte à la limite inférieure précitée. Le ventre est spontanément douloureux; le sujet a des crises douloureuses pendant lesquelles il se recroqueville sur lui-même. La palpation en est douloureuse, mais surtout la région splénique. On ne sent pas de masses dans l'abdomen. Les selles d'abord jaunâtres sont devenues grisâtres; elles ont été abondantes. Elles le sont moins, mais seulement à l'occasion des lavages intestinaux. L'enfant a d'abord très peu uriné; le taux des urines s'est élevé de 200 à 500 grammes environ. L'analyse faite le 7 juin n'y a révélé ni albumine ni pigments biliaires. L'urée est de 41^{gr},40 par litre; l'acide phosphorique de 3^{gr},90; les chlorures de 9 grammes. Les masses musculaires des bras et des jambes sont molles. Le système osseux ne présente pas d'altération. On ne constate nulle part ni douleurs ni

exostoses. Les réflexes patellaires sont nettement exagérés. Il n'y a pas de trépidation épileptoïde.

L'enfant a présenté à plusieurs reprises des crises douloureuses analogues à celles rapportées plus haut. Vers l'âge de 15 mois il aurait eu une tumeur analogue à celle qu'il présente actuellement à la tempe, mais moins grosse, qui s'est résorbée spontanément. Le père et la mère sont bien portants. En particulier le père nie toute syphilis, l'enfant est le deuxième de trois enfants; les deux autres sont bien portants.

20 juin 1902. — Depuis 2 jours une nouvelle crise a fait son apparition; le ventre se ballonne, mais reste souple, sans ascite, sans circulation veineuse supplémentaire. Le foie et la rate restent toujours gros, rien dans la poitrine, apparition de plaques d'urticaire ponctué sur le corps, et les pieds. Il existe un violent prurit, les paupières supérieures sont gonflées et présentent une ecchymose violacée; la tumeur temporale est plus tendue, mais toujours fluctuante; le lacis veineux superficiel y est plus marqué. Pâleur extrême. Pouls à 150. Respiration = 40 très précipitée. Les ganglions du cou ont augmenté de volume et atteignent actuellement le calibre d'une olive, ils se dessinent à droite nettement et sont visibles sous la peau. Ils sont marqués dans les aisselles et apparaissent dans les aines. Selles moulées extrêmement noires. Douleurs violentes dans les membres et dans le ventre arrachant des cris au patient. L'intelligence reste intacte. Les urines assez abondantes sont colorées par de l'hémoglobine (spectre). Le 25 juin, l'état est lamentable, l'enfant ne peut soulever ses paupières boursouflées, il ne voit plus. Les ganglions augmentent de volume. L'enfant se nourrit de far et mange avec avidité; mêmes signes.

Les renseignements suivants nous ont été fournis par le médecin traitant le Dr Leblanc (de Brest). 19 juillet : l'enfant, après avoir continué à se nourrir de far et plus tard de coquilles Saint-Jacques ne prend plus guère que des liquides; l'intelligence faiblit, l'amaigrissement se prononce de plus en plus; le teint général de la peau devient cireux, les lèvres sont d'un rose jaune, les doigts encore roses. La tuméfaction sanguine de la tempe grossit encore; plus ou moins rénitente suivant les jours, elle s'étale par infiltration sur les bords. Deux autres bosses moins fortes, aplaties, existent sur le crâne, toutes les veines frontales sont énormes, une tache ecchymotique s'étend sur la joue droite, les joues sont infiltrées; le nez disparaît entre les deux paupières démesurément gonflées de sérosité. La vue est totalement perdue. Du côté droit, il s'est produit d'abord du chémosis, et actuellement une grosse tache jaune à la partie inférieure de la cornée fait craindre l'ulcération à bref délai. Petite taie aussi à gauche. Epistaxis assez abondante, le dimanche 13 juillet, le sang est décoloré. L'urine est encore assez abondante, concentrée. Les selles ne viennent qu'avec des lavements. De temps à autre il existerait une respiration rappelant le rythme de Cheyne-Stokes, mais jusqu'à ce jour je n'ai trouvé aucun signe de

trouble cérébral. Le cœur continue à battre 120 à 140 fois par minute sans irrégularités. Aujourd'hui 19, le pouls est pourtant plus petit. Les ganglions ont encore grossi, comme une grosse noisette à l'aine, plus petits à l'aisselle, dépassant une très grosse noix au cou. Le 17 juillet, la tête est énorme et les tissus infiltrés jusqu'aux joues et au cou dans la région sous-maxillaire. L'intelligence a totalement disparu. Le décès se produisit le 3 août avec œdème très prononcé des membres inférieurs.

Un seul examen de sang très incomplet a pu être pratiqué le 14 juin.

EXAMEN DU SANG

1. *Coagulation.* — Sang extrêmement fluide et pâle, s'écoule avec beaucoup de facilité. Le caillot est rose pâle. Séparation rapide et très abondante d'une grande quantité de sérum pâle et légèrement lactescent autour d'un caillot rosé peu volumineux, rétracté au centre. Très rapidement le sérum se charge d'hémoglobine ; à l'examen spectroscopique, il ne présente que la double raie d'oxyhémoglobine. Sa réaction est très alcaline. Il n'y a pas de réaction de Gmelin.

Le caillot devient sombre par le temps, mais il reste longtemps élastique et très solide. Un séro-diagnostic est resté négatif.

2. *Numération des blancs.* — Sur 700.

	P. 100.	
Polyneutro.	51	On compte 17 rouges nucléés pour 700 blancs, soit 2,42 p. 100.
— éosino.	1,71	
Lymphocytes.	6,28	
Mono clairs.	34,42	
Mastzellen.	0,59	
Myélocytes :		
neutrophiles.	6	
éosinophiles.	0,00	

3. *Examen du sang sec coloré sur lames.* — *Fixations* = acide osmique à 1/50, acide chromique à 1/100. Dominici, Lenoble. — *Colorations*, éosine, hématéine acide, éosine-orange, toluidine. Triacide. Unna.

Hématies de volume inégal et inégalement colorées sans polychromatophilie. Nombreuses hématies géantes à côté de toutes petites. Poïkilocytose manifeste avec globules étirés à aspect pseudo-parasitaire. Présence de nombreuses cellules rouges nucléées appartenant pour la plupart aux normoblastes. Il y a aussi quelques mégaloblastes. Le noyau est le plus souvent unique à chromatine serrée. Ailleurs il est bourgeonnant. Il peut être très découpé, mais il n'y a pas de cinèse. Les hématoblastes sont rares.

Les leucocytes appartiennent pour la plupart à la variété des neutrophiles polynucléés, mais le nombre des mononucléaires clairs est relativement considérable. Un grand nombre présente un protoplasma d'un gris bleuâtre perforé de vacuoles (macrophages). Parmi les lympho-

cytes, un grand nombre appartient à la variété à protoplasma coloré d'Hayem. Les éosinophiles sont assez rares, les mastzellen sont en nombre normal. On constate la présence d'un grand nombre de myélocytes uniquement neutrophiles. Une certaine quantité d'entre eux a le noyau contourné, unique, représentant des formes de passage. Il n'y a pas de myélocytes basophiles ou éosinophiles.

OBS. II. — *Ictère infectieux avec état hémorragique et œdème généralisé. Gros foie. Pas de rate. Troubles gastro-intestinaux antérieurs. Mort.*

Retard extrême de la coagulation avec coagulation plasmatique. Anémie extrême intéressant les hématies et les hématoblastes. Réaction myéloïde inefficace portant surtout sur la série blanche. Leucocytose avec lymphocytose et myélocytose très marquée.

Émile-Constant J..., âgé de 2 mois, est envoyé à la consultation de l'hôpital par un de nos confrères, en mai 1905. C'est le cinquième enfant : le premier est vivant, bien portant ; deux autres sont morts de méningite, un autre d'accidents intestinaux. Le père tousse. La mère bien portante a nourri les autres enfants pendant un an, mais son lait s'étant tari, elle ne put nourrir l'avant-dernier que 3 mois. Elle donne le sein toutes les 2 heures à son dernier enfant en le laissant dormir la nuit. Il y a 3 semaines apparurent sur la peau des placards violets de la largeur d'une pièce de 20 centimes qui n'ont pas donné lieu à des hémorragies. On trouvait en outre de petites taches purpuriques à côté d'éléments vésiculeux renfermant du sang qui ont crevé. Il y a 5 jours apparurent la nuit des épistaxis fournissant un sang clair et pâle qui ont suivi l'apparition d'un ictère qui existe encore. En même temps se développait un œdème généralisé. Tous ces accidents paraissent consécutifs à des troubles gastro-intestinaux caractérisés par des selles verdâtres au nombre de 1 à 5 par jour.

Actuellement, il existe un ictère assez foncé avec décoloration des muqueuses. Le ventre est gros et ballonné : on ne sent pas la rate, mais le foie déborde de 3 travers de doigt. On ne constate pas de ganglions. L'œdème est généralisé, cette enflure contemporaine de la diarrhée a débuté par les pieds. On constate encore sur la peau des pétéchies en voie d'effacement accompagnées de poussées purpuriques récentes. L'enfant a rendu du sang par l'anus ; il urine peu, ses urines sont claires ; elles n'ont jamais été sanglantes. L'enfant très abattu se refuse à boire. Il est très faible et l'on ne peut l'ausculter, il ne respire que péniblement et de loin en loin. On ne constate pas d'altérations osseuses. La mère et l'enfant devaient rentrer à l'hôpital le jour même, mais ce dernier mourut en route et l'autopsie ne put être faite. On a pu prendre un peu de sang à cet unique examen.

EXAMEN DU SANG

1. *Coagulation.* — Le sang est très clair, les petites piqûres saignent longuement, et l'on a quelque peine à arrêter le sang très fluide. L'écoulement est assez facile. La coagulation ne se produit que lentement, et après 5 ou 10 minutes, les globules rouges tombent dans le fond de l'éprouvette et sont surmontés par un plasma trouble et gélatineux. La piqûre a été faite au gros orteil. La coagulation ne se produit qu'après 25 minutes d'attente, mais le caillot reste tremblotant 40 minutes après la prise. A ce moment, le cruor se montre formé d'une portion supérieure d'un jaune rouge, d'aspect gélatineux. Par transparence, on y constate de larges travées rouges. Au fond se sont accumulés les globules rouges sur une épaisseur de 2 millimètres. Il n'y a pas de séparation après 1 heure et demie. A ce moment l'aspect du contenu de l'éprouvette est celui d'un tout petit caillot rouge de 2 millimètres surmonté d'une énorme couenne rougeâtre et tremblotante à sa partie supérieure. Même état après 12 et 24 heures. Fixé dans la solution d'alcool absolu-sublimé iodée, inclus dans la paraffine, le caillot a été traité comme un organe, coloré au bleu de Unna, au triacide, à l'éosine bleu de méthylène. Il se montre partout constitué par de la fibrine interceptant dans ses mailles de globules rouges, et un nombre considérable de leucocytes appartenant pour la plupart à la variété des lymphocytes et en reproduisant les principales espèces notées dans l'examen direct des lames.

2. *Sang pur.* — Hématies en piles de deux ou trois éléments ou séparées et isolées. Vastes mers plasmatiques intermédiaires. Les hématies sont très peu colorées. On trouve un très grand nombre de globules blancs dont quelques-uns très globuleux et très volumineux. Quelques plaques cachectiques. Le sang a été porté trop tard sous le microscope pour se rendre compte s'il existait des pseudo-parasites. Il n'y a pas de réticulum; mais le nombre des hématoblastes est extrêmement restreint.

3. *Numération des blancs.* — Sur 800:

	P. 100.	
Polyneutro	50,80	Rouges nucléés = 3 p. 800 leucocytes : 2 normoblastes 1 mégaloblaste.
— éosino	0,62	
Lymphocytes	25	
Mono clairs	3,50	
Mastzellen	0,50	
Formes de transition	5	
Myélocytes :		
neutrophiles	14,50	
éosinophiles	0,12	
Cellules de Turk	0,12	

4. *Sang sec coloré sur lames.* — *Fixations.* = Dominici, Lenoble, acide osmique à 1/50°. *Colorations* = Triacide, Unna, éosine-méthylène bleu, éosine-toluidine. — Hématies très altérées de toutes formes et de tout calibre. Poïkilocytose extrême. Ces éléments sont peu chargés d'hémoglobine. Leur centre est blanc. On trouve un petit nombre de globules rouges nucléés appartenant à la variété des normoblastes. Peu d'hématoblastes. *Leucocytes* : les lymphocytes prédominent. A côté de petits éléments bien colorés, on en trouve de volumineux à noyau très pâle difficile à voir (myélocytes?). On constate également la présence de grands mono à noyau très pâle dont le protoplasma présente des stomates. Ils sont très rares. Il existe très peu d'éosinophiles, mais un nombre assez grand de polyneutrophiles et quelques mastzellen à large noyau diffluent peu coloré. Le nombre des myélocytes est considérable. Ils appartiennent exclusivement à la variété neutrophile. Quelques-uns à noyau enroulé ou incurvé sont des formes de transition. On trouve un certain nombre d'éléments très petits, à noyau arrondi, pâle, entouré d'une petite couronne de granulations neutrophiles : ce sont vraisemblablement de petits myélocytes neutrophiles jeunes.

OBS. III. — *Anémie infantile avec phénomènes hémorragiques (hémorragie intestinale), gros foie et grosse rate, d'origine intestinale. — Anémie intéressant l'ensemble de l'hématopoïèse. Réaction myéloïde totale efficace. Réaction hématoblastique intense. Très léger état infectieux. Abondance de la transsudation. Lymphocytose avec leucocytose notable, leucopénie des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.*

Grall Étienne, 8 mois et demi, est le troisième enfant. Le premier est mort-né. Trois mois après, la mère fit une perte. Lui-même est venu dans de bonnes conditions et fut nourri au biberon jusqu'à l'âge de 6 mois. A partir de ce moment, on lui donna des soupes, des bouillies, du bouillon gras. La mère est assez bien portante, mais elle a des poitrinaires dans sa famille : deux frères morts en toussant et une sœur atteinte de pleurésie. Le père nie toute syphilis, il aurait eu, en 1893, une écorchure à la verge qu'un médecin de marine a diagnostiquée chancre mou ; une blennorragie dont il a gardé un rétrécissement ; la fièvre typhoïde en 1895 ; un ictère peu de temps auparavant. Il est employé de bureau. Il n'y a pas de tuberculose dans sa famille ; une de ses sœurs a des attaques de nerfs. On ne trouve dans les antécédents de l'enfant qu'une entérite sérieuse dont il a conservé de mauvaises selles. Le 19 *décembre* 1902, l'enfant a rejeté sans aucune souffrance une grande quantité de sang rouge par l'anus. Une deuxième hémorragie se produisit encore abondante la nuit suivante à 2 heures du matin, une troisième à 7 heures, une moins forte à midi et une dernière à 7 heures du soir le lendemain 20 décembre. Les pre-

mières pertes furent abondantes et liquides, en outre, une heure après le premier rejet de sang, l'enfant rendit un caillot de la longueur du doigt par l'anus. Lors de la dernière hémorragie, il paraissait souffrir. Les jours précédents il était très constipé; depuis lors, il a de la diarrhée: 6 à 8 selles très jaunes; l'appétit est conservé, l'enfant prend bien son lait. Il fut vu pour la première fois le 20 décembre : sujet pâle, n'ayant pas de dents, mais assez fort. Le ventre est énorme et les fausses côtes rejetées en haut et en dehors. On ne constate rien au cœur ni aux poumons, bien que l'enfant s'enrhume facilement. Il n'existe pas de circulation veineuse collatérale sur l'abdomen; le foie déborde légèrement les fausses côtes; on ne sent pas la rate. Les testicules sont sains, l'anus est normal. La langue est bonne. L'enfant serait devenu rès pâle depuis l'hémorragie, ses muqueuses sont exsangues, les masses musculaires sont molles. Le système osseux est normal. Les cheveux et les sourcils sont roux. On donne du chlorure de calcium. Le 27 décembre l'enfant avait meilleure mine, la diarrhée persistait, 4 à 5 selles très claires par jour, le sommeil reste excellent, l'enfant a vomi sa potion hier. On donne 5 paquets de calomel à la vapeur de 15 milligrammes. Jusqu'au mois de février 1903, la situation se maintint à peu près la même, les téguments restaient encore très pâles, avec une teinte jaune de la face légèrement bouffie, les muqueuses étaient un peu plus rosées l'enfant s'alimentait bien, dormait bien. En février 1903, il y avait encore 3 selles liquides par jour, mais le poids avait augmenté de 2 livres et demie depuis le début de la maladie, le sujet toujours pâle et décoloré était gai, il paraissait plus fort, plus solide. Il pesait 18 livres et demie, le ventre était gros, ballonné et on n'avait que des perceptions confuses; on ne sentait pas la rate, le foie était encore vaguement perceptible : deux incisives inférieures perçaient. Les autres appareils restaient sains. En mars l'enfant se colorait légèrement, son poids augmentait régulièrement, il s'alimentait de panades au lait, de bouillies de froment, de jaunes d'œufs, de jus de viande crue. Le 20 *mars*, le poids atteignait 20 livres, lorsque brusquement l'enfant fut pris de vomissements alimentaires, ses selles restèrent jaunes sans aucune odeur, mais la peau se décolora et les muqueuses pâlirent. L'enfant se refusa à marcher. La peau avait une coloration d'un jaune paille et à sa surface se montraient des papules brillantes, blanches, présentant la même coloration que le milieu ambiant. Le sujet rendit des gaz en abondance. Le ventre était ballonné, la rate débordant de un travers de doigt, le foie débordait également. On ne constatait toujours rien dans les autres appareils. Les ganglions étaient accessibles dans toutes les régions. Il n'y avait pas de douleurs dans les jambes. On fit à cette occasion un troisième examen du sang. Le 31 mars, l'amélioration s'était déjà dessinée, les muqueuses et la peau étaient plus colorées, on sentait encore la rate moins volumineuse qu'auparavant, le foie débordait légèrement encore. Le ventre était toujours ballonné. En

mai 1903, l'amélioration était évidente, le sujet pesait 22 livres et avait percé 4 dents nouvelles, ce qui portait à 6 le nombre total. Il avait alors 13 mois et demi. On ne sentait plus le foie ni la rate, les muscles étaient plus fermes. La peau présentait encore une coloration jaunâtre. Il existait des alternatives de diarrhée et de constipation. A chaque dent il avait un peu de diarrhée : 2 selles par jour, abondantes, d'odeur peu fétide, de coloration jaunâtre. En *juin* 1903, le sujet avait encore une coloration d'un jaune vert, il avait alors 9 dents; on ne constatait toujours rien au cœur ni aux poumons, les ganglions avaient diminué, mais on sentait encore, bien que difficilement, la rate débordant légèrement dans le flanc gauche. L'enfant avait 14 mois et demi. Il commençait à marcher seul, mais il restait faible. Il avait en particulier de la difficulté à se baisser. En juillet 1903, l'enfant prit la coqueluche, à cette occasion il a saigné du nez à la suite des quintes de toux. Le sujet est encore d'une pâleur grisâtre, le ventre est ballonné, le foie est perceptible. Il existe 1 à 2 selles grisâtres par jour. En septembre 1903, l'amélioration était considérable. En *décembre* 1903, l'enfant a 20 mois, pèse 24 livres : il a engraissé de 10 livres en une année. Les appareils sont en bon état. Il a 15 dents. Il fut revu en 1905, il était alors en état de santé parfaite. Pendant toute la durée de la maladie, il n'y eut pas de fièvre et les urines très pâles ne renfermèrent jamais ni sucre ni albumine. L'enfant a été soigné depuis longtemps à la liqueur de Fowler.

EXAMEN DU SANG

1. *Sang pur*. 24 *décembre* 1902. — Hématies peu colorées en piles et en amas peu épais, séparées par de larges mers plasmatiques dans lesquelles on trouve un grand nombre de leucocytes, quelques-uns très granuleux; de très nombreux hématoblastes en amas ou isolés, point de départ de fibrilles courtes et larges s'étendant très peu dans le champ de la préparation. Pas de pseudo-parasites.

25 *Janvier* 1903. — Aspect sensiblement analogue, sang moins anémique.

25 *Mars* 1903. — Hématies assez colorées en petites piles et en petits îlots (un certain nombre d'hématies sont altérées) interceptant des lacs et des mers plasmatiques, dans lesquels on trouve une grande proportion de globules blancs et un grand nombre d'hématoblastes. Quelques pseudo-parasites de la première variété sont bientôt immobilisés. Rapidement formation d'un réticulum n° 3 incomplet.

29 *Juillet* 1903. — Sang encore très anémié, hématies encore très isolées, se plaçant difficilement en petites piles, de coloration pâle. Dans les petites mers plasmatiques, on trouve des hématoblastes en amas par places, des leucocytes assez abondants. Pas de réticulum, ni de pseudo-parasites.

2. *Numération.* — Par millimètre cube du sang.

	24 décembre 1902.	21 janvier 1903.	25 mars 1903.	29 juillet 1903.
N	3 379 000	5 247 000	3 534 000	4 929 000
R	1 477 537	1 477 537	1 266 460	1 480 871
G	0,47	0,28	0,39	0,35
B	28 210	13 330	34 100	24 800
H	465 000	179 800	235 600	186 000
Rn	112,80	26,66	68,20	0

3. *Coagulation.* — 24 *décembre* 1902. — Sang fluide et rose, s'écoule facilement : 1/2 éprouvette prise en 3 minutes. Coagulation retardée (le moment n'a pas été précisé). Coagulum rose. Léger retard dans la séparation qui ne commence qu'une heure et quart après la prise par la partie inférieure de l'éprouvette. Le sérum est pâle. Après 24 heures, la quantité de sérum est à peu près la moitié du contenu de l'éprouvette. Sa réaction est alcaline, il n'y a pas de réaction de Gmelin. Le caillot est solide est rosé.

21 *Janvier* 1903. — Une toute petite quantité de sang a été recueillie à grand'peine : un centimètre cube. Caillot d'un rose clair. Après 24 heures, caillot très petit à côté d'un sérum abondant et très pâle. Après 48 heures, la quantité de sérum est de 1/2 centimètre cube. Il est très pâle, très alcalin, dépourvu de toute pigmentation, mais présentant après mélange avec un peu de sang, la double raie de l'oxyhémoglobine. Pas de gmelin. Caillot extrêmement petit, cylindrique, mais ferme et résistant.

25 *Mars* 1903. — 1/4 d'éprouvette est difficilement pris. Sang rose pâle à coagulation très rapide en 2 ou 3 minutes. Coagulum rose pâle. Au bout d'une heure, séparation d'une quantité abondante de sérum d'un jaune clair ambré dont la quantité va en augmentant. Après 24 heures la quantité de sérum a encore augmenté. Le caillot rose ne représente que le 1/3 de la masse. Après séparation, le caillot se réduit encore et ne représente plus que le 1/4 de la masse totale; il est rose, très élastique, très résistant. Sérum : 1 centimètre cube, couleur jaune très claire, alcalinité très marquée, spectroscopie normale, pas de gmelin.

29 *Juillet* 1903. — Écoulement facile, sang pâle et fluide. En 4 minutes 1/2 éprouvette est prise. Coagulation en 7 ou 8 minutes. Caillot rose pâle. Séparation d'un sérum coloré en jaune pâle représentant la moitié de la totalité du sang pris. Sa quantité est de 1 centimètre cube, il se mélange par l'aspiration à une certaine proportion de sang. Réaction alcaline. Raie double de l'oxyhémoglobine. Pas de gmelin. Le caillot est petit, cylindrique, solide.

4. *Numération des blancs.*

	24 déc. 1902. Sur 500. p. 100.	21 janv. 1903. Sur 500. p. 100.	25 mars 1903. Sur 500. p. 100.	29 juill. 1904. Sur 500. p. 100.
Polyneutro.	32,60	23,20	22,40	15,40
— éosino . .	2	1,20	1,80	0,60
Lymphocytes.	59,60	71,40	67,80	81,60
Mono clairs.	4,40	2,80	6,60	3,80
Mastzellen.	0,00	0,80	1	0,40
Formes de transition.	0,80		0,20	0,20
Myélocytes :				
neutro.	0,40	0,40	0,20	0,00
éosino.	0,20	0,20	0,00	
Rouges nucléés. . . .	2	1		
Normoblaste.	1		1	
Mégaloblaste.	1	1	1	

5. *Sang sec coloré sur lames.* — *Fixations.* = Dominici, Lenoble ; ac. osm. à 1/50; acide chromique à 1/100. *Colorations* = Triacide, unna, éosine, toluidine. Eosine, methylenbleu. 24 *décembre* 1902. — Hématies assez bien colorées, irrégulières sans poïkilocytose avec quelques globules rouges à noyau appartenant à la variété des mégaloblastes et des normoblastes. Quelques-uns ont leur noyau en voie de bourgeonnement. Leucocytose avec lymphocytose. Mono clairs rares. Diminution des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Quelques cellules appartiennent au groupe des myélocytes neutrophiles avec un assez grand nombre de formes de transition.

21 *Janvier* 1903. — Les globules rouges à noyau sont des normoblastes. Toujours de la lymphocytose à éléments avec de petits noyaux très colorés. Même aspect général.

25 *Mars* 1903. — Même aspect. Un peu plus d'éosinophiles.

29 *Juillet* 1903. — Les hématies sont bien colorées. Encore de l'irrégularité représentée par la présence de quelques globules géants. Amas d'hématoblastes. Pas de globules rouges à noyaux. Toujours de la lymphocytose prédominante. Les mastzellen sont en nombre sensiblement normal. On ne trouve qu'un petit nombre de formes de transition et pas de myélocytes. Les globules rouges à noyau ont disparu.

Obs. IV. — ***Maladie de Barlow ancienne avec récidive récente légère. Hépatomégalie. Guérison rapide.***

Absence de transsudation. Réaction myéloïde légère totale (portant sur la série blanche surtout et sur la série rouge). Lymphocytose abondante.

Chuit, Georges, âgé de trois ans, a été élevé au sein jusqu'à 10 mois Sevré alors, sa mère étant tombée malade. Premières dents à 11 mois.

dentition effectuée à 2 ans. A marché à 17 mois. A partir de 10 mois, a été nourri comme ses parents de café, soupe aux choux, bouillie d'avoine et même viande, bien qu'il ne l'aimât pas. A 7 mois, il eut la varioloïde ou la varicelle, à 2 ans la rougeole. Un frère aîné, 5 ans, est bien portant, un autre mourut à 13 mois de complications de la rougeole. Son père et sa mère sont bien portants. A l'âge de 18 mois, la mère s'aperçut que l'enfant se refusait à marcher, criait lorsqu'on le mettait par terre, était devenu mou, les gencives avaient blanchi et elles étaient saignantes en particulier au niveau des deux incisives inférieures qui furent enlevées par un médecin; cette ablation fut le prétexte d'une hémorragie médiocre. Il avait de la diarrhée noire, environ dix selles par jour parmi lesquelles 1 à 2 sanglantes par jour pendant quinze jours. Cet état persiste jusqu'à l'âge de 2 ans. L'enfant s'était remis à marcher et la diarrhée avait cessé. La mère n'a jamais remarqué de taches rouges sur le corps. Il y a huit jours, l'enfant a recommencé à saigner des gencives et la diarrhée a reparu depuis lors, à raison de 2 à 3 selles par jour. En même temps que saignantes, les gencives devinrent fongueuses, il n'y a pas eu d'autres hémorragies.

État au 27 *mai* 1905. — Bel enfant à joues très rouges : cette coloration, d'après la mère, remonterait à l'époque des accidents dentaires; le pourtour des gencives est gonflé et saignant. La langue est bonne. Il n'y a pas d'hémorragie des joues. Polymicro-adénopathie rétrocervicale. On ne constate rien d'anormal au cœur ni aux poumons. Le ventre est volumineux, distendu par les gaz. On sent le foie qui déborde de trois travers de doigts et mesure 7 centimètres sur la ligne mamelonnaire. Il n'y a pas de rate. Il n'y a pas d'autres ganglions que ceux signalés plus haut. L'abdomen sonne d'une façon exagérée à la percussion. Pas de clapotement. On ne constate pas d'anomalie de volume du système osseux, mais à la partie inférieure du fémur droit, l'enfant accuse une douleur vive à la compression de l'os. Les urines claires ne renferment ni sucre ni albumine. Pas de taches sur le corps. On fit prendre de l'acide lactique à petites doses, de la teinture de cochléaria, du citron, de la viande crue, l'amélioration fut très rapide : les gencives se guérirent, l'enfant n'eut désormais qu'une selle moulée. L'enfant qui dormait mal et se plaignait de douleurs dans les membres vit son sommeil se régulariser. Il cessa de revenir consulter.

EXAMEN DU SANG, 25 mai 1905,

1. *Sang pur.* — Hématies bien colorées en amas et en piles épaisses interceptant des lacs plasmatiques dans lesquels on trouve des leucocytes assez abondants et des amas d'hématoblastes. Pas de pseudoparasites. Pas de réticulum, mais des hématoblastes partent de courts filaments de fibrine.

2. *Numération.* — Par millimètre cube de sang.

N = 4.929.000 — R = 2.955.075 — G = 0,6 — B = 19.950 — H = 403.000. Rn = 12 (normob.).

Hématoblastes pour la plupart gros, rapidement immobilisés.

3. *Coagulation.* — Sang très rouge, s'écoule facilement. En deux minutes, une éprouvette est prise, coagulation en trois minutes. Caillot rouge. Il n'y a pas eu de séparation.

4. *Numération des blancs* sur 800.

	P. 100.
Polyneutro	40
— éosino	5
Mono clairs	6
Lymphocytes	56
Mastzellen	0,25
Formes de transition d'Ehrlich	0,55
Myélocites éosino	0,25
— neutro	0,55

5. *Sang sec coloré sur lames.* — *Fixations* = Dominici, Lenoble, acide osmique à 1/50. — *Colorations* = Triacide. Eosine. Toluidine. Eosine. méthylène. Unna. Thionine phéniquée. Hématies régulières, sans poïkilocytose. On trouve une très faible proportion de globules rouges à noyau : 1 normoblaste sur 5 préparations. Très grand nombre de lymphocytes. Les polyneutro sont assez nombreux. Nombre de lymphocytes assez considérables.

II. — L'ANÉMIE PERNICIEUSE

L'anémie pernicieuse est rare chez l'enfant et peu d'auteurs ont eu, comme Kjellberg[1], l'occasion de l'observer. C'est dans cette catégorie que nous rangeons l'observation suivante. Il s'agissait d'un enfant de 7 ans et demi, très décoloré à la suite d'accidents gastro-intestinaux, dont le sang pur, très anémique, présentait des plaques cachectiques, un réticulum incomplet et mêmes quelques pseudoparasites représentés par des globules rouges mobiles sur place. L'anémie du 3e degré portait surtout sur la valeur et la richesse globulaires, avec leucocytose de médiocre intensité, abondance d'hématoblastes, et chiffre assez élevé de globules rouges nucléés appartenant [surtout à la variété des normoblastes. L'étude de la coagulation, fort intéres-

1. Cité par Hayem, *Du Sang*, p. 772.

sante, indiquait une hydrémie intense avec décoloration presque absolue du sérum transsudé. Les éléments figurés ne renfermaient que très peu de poïkilocytes, de rares globules géants, surtout des microcytes paraissant provenir des microblastes. On ne constatait pas de granulations basiques avec la thionine, mais à la fin de la période d'état, de la polychromatophilie. Parmi les leucocytes prédominaient les polynucléaires neutrophiles avec leucopénie lymphocytaire et présence de cellules anormales répondant surtout au type des myélocytes neutrophiles et plus rarement basophiles. L'enfant fut examiné de nouveau 9 mois après le début du traitement, alors qu'il paraissait dans un état de santé florissante. Pourtant, à cette époque, la valeur globulaire était encore inférieure à la normale, le sérum abondant présentait une légère opalescence et l'on constatait une réelle augmentation dans le nombre des éosinophiles polynucléés.

Nous avons appris, lorsque nous étions l'interne du professeur Hayem, à ranger de pareils cas dans la classe des anémies pernicieuses progressives dites deutéropathiques. C'est l'honneur de ce Maître, en effet, d'avoir depuis longtemps montré[1] qu'à côté de la variété dite protopathique dont la cause essentielle échappe, il existe toute une catégorie d'anémies symptomatiques graves, dont la terminaison n'est pas forcément fatale, qui s'accompagnent de troubles profonds de l'hématopoïèse. Nous-même, en particulier dans notre thèse, nous avons montré qu'un de leurs caractères primordiaux consistait dans l'abondante transsudation du sérum contrastant avec un coagulum extrêmement restreint de couleur rosée, conservant longtemps son élasticité et sa résistance à la putréfaction.

Depuis cette époque cette mystérieuse affection a fait l'objet de nombreuses recherches. Marcel Labbé, dans ses diverses communications[2], se refuse à reconnaître la variété dite essentielle. On retrouve toujours une origine infectieuse dans l'étude approfondie de pareils malades, la

1. *Leçons sur les maladies du Sang*. Paris, 1900, p. 310.
2. Soc. Anatomique. Soc. Méd. des Hôpitaux, 1902-1903. Bezançon et Labbé, *Traité d'Hématologie*, Paris, 1904.

néphrite en particulier, opinion qu'il partage avec Grawitz. Dans l'importante étude qu'il a consacrée aux anémies graves symptomatiques et crypto-génétiques M. Aubertin [1] admet deux formes différentes suivant les réactions sanguines : il appelle orthoplastique la variété dans laquelle se rencontre une réaction myéloïde normale accompagnée d'une transsudation plus ou moins abondante, ces deux phénomènes étant placés sous la dépendance l'un de l'autre. Cette forme est susceptible de guérison. La variété aplastique est celle dans laquelle il n'existe pas dans le sang de globules rouges nucléés en même temps que le caillot reste irrétractile, elle est toujours mortelle. A la première répondent histologiquement des phénomènes de régénérescence de la moelle osseuse. Dans la seconde, cet appareil reste inerte.

C'est dans la première de ces variétés qu'il faut faire rentrer le cas que nous faisons connaître. C'est une anémie pernicieuse deutéropathique, et si l'on s'en rapporte aux réactions sanguines, une anémie grave orthoplastique. Il est à remarquer que les troubles de l'hématopoièse ont suivi une marche parallèle aux phénomènes d'infection gastro-intestinale et que la réparation sanguine n'a commencé à se produire qu'avec l'amendement des phénomènes abdominaux. Longtemps encore après la guérison apparente, les phénomènes normaux de la coagulation et l'équilibre leucocytaire restent troublés, ce qui semblerait prouver que le chimisme du milieu sanguin reste adultéré par un poison d'origine intestinale. Ainsi le pronostic éloigné de ces sortes d'affections comporte une certaine réserve puisque l'examen du sang révèle une lésion latente lente à guérir, susceptible peut-être d'un réveil inopiné qui contraste avec un état de santé en apparence normale.

Obs. V. — *Anémie à forme d'anémie pernicieuse longtemps prolongée (anémie pernicieuse secondaire d'Hayem) d'origine gastro-intestinale par entéro-péritonite peut-être tuberculeuse.*

Anémie intéressant l'hématopoièse tout entière. Réaction normoblastique effective. Leucocytose avec polynucléose et diminution des autres élé-

1. Les Réactions sanguines dans les anémies graves. Thèse de Paris, 1905.

ments de la série blanche. Transsudation exagérée du sérum répondant au type des anémies deutéropathiques.

Meu..., Armand, 7 ans et demi; se présente à la consultation en mai 1905. Il a quatre frères et sœurs assez bien portants, lui-même a été élevé au sein jusqu'à 16 mois. Ensuite il partagea la nourriture commune. A 3 ans il eut la rougeole. La maladie actuelle a débuté par de la diarrhée : peu à peu l'enfant est devenu pâle. Sous l'influence de sirop iodotannique, d'acide lactique et de bains se produisit une amélioration. Puis il y eut une rechute : l'enfant avait 5 à 6 selles jaunes par jour. Après 4 mois de cet état, la mère se résolut à consulter.

10 *mai* 1905. — Pâleur extrême de la peau et décoloration des muqueuses. Dentition bonne, langue propre; il existe de la polymicro-adénopathie généralisée. Le ventre est ballonné et distendu par les gaz avec une circulation veineuse supplémentaire. Il n'y a pas d'ascite, mais des alternatives de matité et de sonorité dans les diverses parties du ventre. Le foie ni la rate ne sont accessibles à la palpation. Le ventre se laisse palper et l'enfant ne ressentirait aucune douleur. Les testicules sont descendus et normaux. On constate au sommet du poumon gauche en arrière une respiration soufflante qui s'accompagne d'exagération de la toux. Le cœur bat normalement. Il n'y a pas d'altérations osseuses. La température est de 37°,9 (à 10 heures du matin). Les urines décolorées ne renferment ni sucre ni albumine. On donna 3 centigrammes d'arrhenal, du sirop iodotannique, des bains salés, de la viande crue et de la moelle osseuse.

Le 31 *mai* 1905, l'enfant est encore d'une pâleur cadavérique et ses muqueuses sont absolument décolorées. On constate toujours de la respiration soufflante au sommet gauche et un souffle extracardiaque à la base du cœur. Le ventre est peu ballonné sans foie ni rate. Il n'y a pas de ganglions dans l'abdomen.

L'enfant a encore 3 à 4 selles par jour : ces selles sont jaunes et pâteuses. Il existe du prolapsus du rectum avec hémorragies légères au moment des défécations. Du reste l'enfant n'a jamais eu d'hémorragies par les autres appareils ni de taches purpuriques de la peau. — Le 27 *juin* 1905, l'enfant a meilleure apparence et est moins pâle, le ventre est toujours ballonné et pâteux : il a encore 2 à 3 selles par jour, ces selles seraient normales. — 31 *octobre* 1905. Assez bon état. T = 37.05. Pouls 116. On constate toujours de la respiration soufflante aux 2 hiles pulmonaires. Encore un peu de sang dans les selles qui sont pâteuses. Abdomen ballonné. Pas de sueurs nocturnes. Depuis cette époque, l'amélioration progressa, mais l'enfant resta toujours très pâle. Il fit une légère rechute en 1906 qui parut s'améliorer rapidement.

EXAMEN DU SANG

1. *Examen du sang pur dans la cellule à rigole.* — 10 *mai* 1905. Hématies paraissant très altérables en petites piles et en petits îlots faiblement colorés, interceptant des mers plasmatiques dans lesquelles on trouve une très forte proportion d'hématoblastes et des leucocytes en abondance. Très rapidement on voit se former un réticulum incomplet appartenant à la variété n° 3 qui augmente peu à peu. Quelques plaques cachectiques. Pas de pseudo-parasites.

31 *mai* 1905. — Même aspect, mais on constate en outre des pseudo-parasites de la première variété dont les mouvements sont bientôt arrêtés. Après une demi-heure réticulum incomplet.

2 *novembre* 1905. — Hématies en piles et en amas assez épais mais peu cohérents, interceptant des lacs et des mers plasmatiques, les globules sont assez colorés. Dans les lacs on trouve des leucocytes en assez grand nombre et des hématoblastes en proportion assez grande. Pas de pseudo-parasites. Les hématoblastes sont le point de départ de tractus fibrineux qui ne forment pas un réticulum complet.

2. *Numération.* — Par millimètre cube du sang.

10 mai 1905. . . .	N = 2 170 000	R = 738 168	G = 0,34
	B = 13 330	H = 217 000	Rn = 16

Les globules nucléés sont des normoblastes.

31 mai 1905. . . .	N = 2 139 000	R = 402 964	G = 0,23
	B = 14 000	H = 235 000	Rn = 185

Les globules nucléés sont surtout des normoblastes avec quelques microblastes.

2 novembre 1905.	N = 4 867 000	R = 1 773 045	G = 0,38
	B = 27 590	H = 181 350	Rn = 0

La plupart des hématoblastes sont petits et peu mobiles. On trouve deux éléments qui sont des globules rouges présentant les altérations décrites par le professeur Hayem dans la leucocythémie (parasites de Löwit).

3. *Coagulation.* — 1er *mai* 1905. — Sang très fluide et très pâle. S'écoule en 2 minutes. Coagulation en 3 minutes (temps total de prise et coagulation = 5 minutes). Caillot rose clair. La séparation commence en 20 minutes = sérum pâle, très clair augmentant rapidement et occupant au bout d'une heure et quart les deux tiers du contenu de l'éprouvette. Séparation terminée en deux heures. Après 24 heures, l'état reste le même. Le caillot petit et cylindrique occupe à peine le quart du contenu de l'éprouvette. Le sérum très clair, dépourvu de

segments se charge après 48 heures d'une petite quantité d'hémoglobine. Réaction alcaline. Caillot résistant.

31 *mai* 1905. — Sang clair et fluide. Prise et coagulation en 3 minutes. Très rapidement la séparation s'établit et après 1 heure 1/4, le caillot *filiforme* s'entoure d'une forte proportion de sérum trouble. Après la séparation, le caillot, tout petit, occupe à peine le cinquième de l'éprouvette. Ce caillot est très élastique et ferme. Le sérum par le repos se clarifie, il est très pâle : un accident a empêché d'étudier ses caractères.

2 *novembre* 1905. — Coagulation et prise en 8 minutes. Début de la séparation après 50 minutes. Sérum encore très pâle.

4. *Numération des blancs.*

	10 mai 1905. Sur 800. p. 100.	31 mai 1905. Sur 900. p. 100.	2 novembre 1905. Sur 700. p. 100.
Polyneutro..	75,50	64,66	77,42
— éosino. . . .	2	1,66	2,71
Lymphocytes..	12,50	22,22	14,28
Mono clairs	9,37	5,77	4,57
Mastzellen.	0,125	0,11	0,42
Forme de passage. . . .		0,33	
Formes de transition. . .	0,25		0,28
Myélocytes..	0,00		0,28[1]
— neutro. . . .		0,22	
— éosino. . . .		0,00	

1. *Examen du sang sec coloré sur lames.* — 10 *mai* 1905. *Fixations.* — Dominici, Lenoble — acide osmique à 1/50 — *Colorations :* éosine, toluidine, éosine, hématoxyline Bœhmer, éosine, bleu de méthylène, Thionine phéniquée triacide.

Hématies à centre pâle, très déformées en poïkilocytose et polychromatophilie. Très petit nombre de globules géants. On constate une petite proportion de globules rouges à noyau appartenant à la variété des normoblastes.

Hématoblastes nombreux, normaux. — *Leucocytose* très marquée avec surtout de la polynucléose. Diminution du nombre des lymphocytes. Très peu de grands mono clairs, mastzellen peu nombreuses Quelques formes de transition. Pas de myélocytes.

31 *mai* 1905. — A peu près le même aspect avec nombreux microcytes et quelques globules géants. Rouges nucléés nombreux appartenant surtout à la variété des normoblastes. Peu d'hématoblastes. Pas de granulations basiques avec la thionine. Polynucléose, diminution des éosinophiles, mais lymphocytes abondants. On constate la présence d'un nombre très restreint de myélocytes neutrophiles.

2 *novembre* 1905. — Hématies encore très décolorées à centre blanc

1. Quelques-uns de ces derniers sont basophiles, les autres neutrophiles.

à volume variable avec très peu de poïkilocytose. Parfois on trouve un microcyte ou un globule géant, pas de globules à noyau. Polychromatophilie légère. Hématoblastes assez abondants. Leucocytose marquée avec polynucléose neutrophile. Éosinophiles assez nombreux. Nombre de lymphocytes assez abondants. On remarque quelques types de myélocytes basophiles et neutrophiles très rares.

L'enfant a été revu *le* 19 *janvier* 1907, il est en excellent état, ses joues sont rosées et les muqueuses sont bien colorées. A l'occasion des froids l'enfant présente encore quelques douleurs de ventre qui s'accompagnent de 2 à 3 selles jaunes liquides, mais qui ne sont plus mélangées de sang. Le ventre est souple, on ne sent ni le foie, ni la rate, ni les intestins.

L'enfant, assez petit pour son âge, ne mesure que $1^m,10$ de hauteur. Ses urines sont normales.

EXAMEN DU SANG, *le 30 janvier 1907.*

1. *Sang pur.* — Hématies en piles et en îlots épais bien colorés interceptant des lacs dans lesquels on trouve un nombre moyen de globules blancs et des hématoblastes. Pas de réticulum.

2. *Numération.* Par millimètre cube du sang.

N = 4 495 000 — R = 3 047 421. — G = 0,68 — B = 5 270. — H = 198 400.

Les hématoblastes sont normaux.

3. *Coagulation.* — Le sang qui est rouge s'écoule facilement. En 7 minutes, prise et coagulation dans la petite éprouvette. Le caillot est rose. La séparation s'effectue normalement par la transsudation d'une forte proportion de sérum d'un jaune clair qui augmente peu à peu. Après 24 heures, la quantité peut être évaluée à la moitié du contenu de l'éprouvette. Ce sérum est légèrement opalescent, sa réaction est alcaline, il n'y a pas de gmelin, le caillot est sombre.

4. *Numération des blancs* sur 500.

	P. 100.
Polyneutro	58,60
— éosino	5,40
Lymphocytes	32,60
Mono clairs	2,40
Formes de transition	5
Mastzellen	0
Myélocytes	0

5. *Sang sec coloré sur lames.* — *Fixations* = Dominici, Lenoble, acide osmique à 1/50. *Colorations* = Triacide, Unna, Éosine, violet de méthyle; bleu de méthylène, hématoxyline d'Ehrlich.

Hématies normales, bien colorées, de volume égal, hématoblastes

normaux. Leucocytes assez peu nombreux, avec prédominance de poly-neutro souvent à grains serrés. Pas de formes anormales. Éosinpphiles un peu plus nombreux que normalement. Pas de mastzellen (sur 500).

III. — LES INFECTIONS SYPHILITIQUES

C'est à dessein que nous écrivons les *Infections Syphilitiques*. En effet les appareils hématopoiétiques se comportent différemment dans la syphilis acquise et dans la syphilis héréditaire. En outre, dans ces dernières, les altérations sanguines sont variables suivant la nature du terrain. En particulier, les sujets présentant dans leur tableau clinique *un développement exagéré du foie et de la rate* réagissent d'une façon spéciale à l'infection. En pareil cas nous avons observé une *forme maligne*, à évolution rapide, à terminaison mortelle dans laquelle les troubles de l'hématopoïèse rappellent les états leucémiques par leur intensité (obs. 6). La valeur globulaire est très abaissée, la réaction hématoblastique médiocre, la leucocytose accentuée. Le sang pur d'aspect très anémique renferme le réticulum des inflammations bâtardes. Les altérations des éléments figurés atteignent leur maximum. C'est dans cette forme, remarquable par l'intensité de la réaction normoblastique de Dominici, que nous avons surpris dans le sang circulant des éléments en caryokinèse. Poïkilocytes, microcytes, gigantocytes, inégalement colorés foisonnent sur les préparations. L'adultération des globules rouges se traduit encore par la facilité avec laquelle ils prennent l'aspect crénelé, par le bourgeonnement et les découpures de leurs noyaux. Enfin, comme dans les centres myéloïdes en voie d'irritation, des noyaux libres se rencontrent dans le champ des préparations. Il y a pénurie des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles; en revanche les lymphocytes prédominent. C'est la réaction lymphocytaire de défense que l'on trouve chez tous les enfants victimes d'une infection intense. Ici encore nous avons retrouvé des myélocytes neutrophiles et basophiles dont quelques-uns en voie de cinèse. Il semble enfin que les granulations elles-mêmes soient altérées dans leurs propriétés tinctoriales, elles deviennent pseudo-éosinophiles. Les

mastzellen du sang normal diminuent et font place à des éléments rappelant les plasmazellen, pour reparaître et subir même une légère augmentation de nombre. Enfin à la période tout à fait terminale, la proportion des éléments anormaux s'abaisse singulièrement : il semble que les centres myéloïdes surexcités fléchissent et que leur déchéance traduise l'impuissance de l'effort de l'organisme en présence d'une infection victorieuse. On peut se demander alors si la syphilis est seule en cause, car le traitement spécifique reste absolument inefficace. Aussi a-t-on pu dire qu'en pareil cas la vérole a pu favoriser l'éclosion d'une infection secondaire mortelle à localisation sur les centres myéloïdes, à allures malignes, à échéance fatale, évoluant désormais indépendamment de la syphilis elle-même. Cette opinion nous paraît exagérée, car nous croyons que la syphilis est capable à elle seule de créer un pareil état sur un terrain approprié[1].

Une variété analogue à la précédente, moins rapidement mortelle, peut s'observer encore. C'est la *forme grave* (obs. 7). Toutes proportions gardées, c'est le même syndrome hématologique qui se déroule. Mais les réactions sanguines, pour être moins aiguës, sont plus efficaces : l'anémie est intense, mais les hématoblastes nombreux, petits, rapidement devenus mobiles, nous paraissent avoir une importance pronostique favorable de premier ordre. La coagulation et la transsudation évoluent suivant le cycle normal. Les altérations des éléments figurés sont encore intenses, mais on ne trouve plus dans le sang de figures de mitose, seulement les noyaux sont souvent doubles et parfois découpés. Si la lymphocytose existe encore, la proportion des polynucléaires est abondante, les éosinophiles supérieurs à la normale. Ici encore, à côté des myélocytes ordinaires et nombreux, on rencontre des cellules de Türck dont la présence est l'indice d'une irritation anormale des centres myéloïdes. En pareil cas l'influence du traitement détermine un amendemeut notable sans

1. MM. Ribadeau-Dumas et Poisot viennent d'observer un cas d'hérédo-syphilis splénomégalique mortel, avec réaction myéloïde et présence de spirochètes dans le sang. Tous les organes, surtout le foie et la rate renfermaient le parasite (*Soc. Biol.* 16 février 1907).

cependant amener la guérison définitive. L'avenir d'une pareille affection reste donc sombre, parce qu'il s'agit encore d'une forme maligne, à *marche lente*, à *évolution indéfiniment prolongée*. La facilité avec laquelle de pareils sujets perdent le bénéfice péniblement acquis d'un long traitement sous l'influence d'une cause banale, une diarrhée intercurrente par exemple, rend la guérison bien incertaine. Ces malades restent toujours des êtres chétifs; chez eux la notion du terrain prend une importance primordiale, et les centres de l'hématopoièse, par excellence les laboratoires des anticorps, sont facilement frappés d'impuissance. Nous n'avons pu malheureusement suivre que pendant quelques mois le sujet de l'observation 7, sur lequel les renseignements nous ont brusquement fait défaut, alors que nous aurions voulu éclaircir ce point important de pronostic.

L'observation de syphilis héréditaire à gros foie et à grosse rate qui vient ensuite, caractérise une troisième catégorie plus bénigne : c'est *la forme atténuée*. L'anémie a la même intensité que précédemment, mais l'infection moindre ne se manifeste que par la mise en liberté de rares cellules anormales dans le sang circulant. La réaction myéloïde, naguère si intense, n'est ici qu'ébauchée, avec des normoblastes à noyau ordinairement simple, bien coloré, avec des myélocytes de la série ordinaire. Ici encore l'influence thérapeutique reste médiocre : on pourra se rendre compte qu'un traitement même intensif n'amène qu'une amélioration relative dans les troubles de l'hématopoièse. Toutefois, et bien que l'imprégnation soit profonde, l'affection n'est pas incompatible avec une survie assez longue (obs. 9). De pareils sujets ne pourront vraisemblablement guérir que par un traitement indéfiniment prolongé : il en résulte qu'ils constituent de véritables infirmes en état de moindre résistance. Et de fait, il est rare d'observer de pareils malades à l'âge adulte : la plupart ne peuvent résister aux affections de la première enfance. Les observations suivantes (9 et 10) nous paraissent moins concluantes en ce qui concerne la notion étiologique de la syphilis : les renseignements sur l'état de santé des parents nous font défaut, le tableau cli-

nique lui-même manque de précision, ou plutôt il se mélange de signes surajoutés qui compliquent la seméiologie : le rachitisme dans l'observation 9, un état athrepsique avec œdème chez le sujet de l'observation 10 qui ne nous a été présenté qu'une fois et que nous n'avons pas revu. Toutefois, en nous basant sur certains caractères cliniques rappelant la forme athrepsique que Parrot regardait comme caractéristique de la vérole, sur la réaction myéloïde et sur la présence d'une grosse rate, nous les avons considérées comme devant se rattacher au chapitre que nous étudions, bien qu'aucun de ces signes ne soit vraiment pathognomonique en l'absence du spirochète de Schaudin.

On sait que M. Marfan est le premier en France qui, dans sa communication au Congrès de Madrid en 1903, a insisté sur la valeur de la splénomégalie comme signe de syphilis héréditaire. Pour cet auteur la moitié des hypertrophies de la rate observées dans le jeune âge relèvent de l'infection syphilitique. A côté de ce signe clinique on devait naturellement rechercher dans l'examen du sang de nouvelles probabilités en cas de doute. A l'étranger, Loos, Engel, Fischl, ont trouvé dans les formes graves des hématies nucléées et des myélocytes; Ehrlich, Lazarus et Pinkus ont fait ressortir les analogies qui existent entre certaines formes d'hérédo-syphilis et l'anémie infantile pseudo-leucémique. En France le professeur Hayem, dans son livre sur le Sang, se borne à parler d'une anémie légère et signale un certain degré de leucocytose (12 à 25 000) dans la syphilis infantile. Il ajoute que la signification de ce fait n'est pas précise, le nombre de globules blancs étant toujours assez élevé pendant l'allaitement (p. 923-924). Luzet (*l. c.*, pages 67 et sq.) a observé une fois un petit nombre de globules rouges à noyau en général unique, de volume moyen, avec leucocytes appartenant aux formes jeunes, et très peu d'éosinophiles. La moelle osseuse était en état d'activité, mais le foie et la rate ne présentaient pas de réaction notable. Dans un deuxième cas, il a vu des phénomènes cinétiques dans les cellules rouges et des leucocytes de toutes les variétés. Il existait, dit-il, une tentative modérée de rénova-

tion au moyen des organes hématopoiétiques, et leur examen a permis de constater : « que la participation du foie à la rénovation des cellules rouges est douteuse, que la rate y a une part assez restreinte, et que c'est surtout à la moelle des os qu'elle doit être rapportée. » Plus récemment, M. Marcel Labbé [1] faisait connaître un nouveau fait avec examen complet du sang dans lequel il constatait la présence d'une réaction normoblastique modérée avec myélocytose légère. Son petit malade guérit rapidement sous l'influence du traitement spécifique. MM. Brunart et Lemoine [2] ont publié une observation d'« anémie splénique pseudo-leucémique de Von Jacksch chez un nourrisson syphilitique » dans lequel ils trouvèrent une réaction myélocytaire sans globules rouges nucléés. Leur malade guérit et les auteurs concluent, dans les réflexions qui accompagnent leur publication, « que pour les cas douteux de syphilis il ne faut pas compter sur l'examen du sang pour étayer un diagnostic. » Les sujets que nous avons eu l'occasion d'observer sont bien différents des cas précédents, puisque chez ceux dont nous avons pu poursuivre longtemps l'étude, nous n'avons jamais constaté de guérison définitive. Aussi la réaction myéloïde observée dans l'hérédo-syphilis spléno-mégalique nous paraît-elle comporter une valeur séméiologique et pronostique considérable. Il existe un véritable *syndrome syphilitique pseudo-leucémique*, qui dans les formes graves peut persister même après un traitement prolongé (5 mois), représentant une réaction d'irritation et de défense que nous avons vue dans un cas fatal aller en s'atténuant jusqu'à la mort. C'est en nous appuyant sur quelques-unes de nos observations que nous avons essayé, dans une communication antérieure, de dégager de ces faits des conclusions intéressant le diagnostic et le pronostic [3]. A l'heure actuelle, nous pensons encore que dans les cas suspects la présence du syndrome pseudo-leucémique lèvera tous les doutes, à condition qu'il

1. *Soc. méd. des Hôp.*, 6 février 1903. p. 159. — *Hématologie*, p. 376. WEILL et CLERC. *La leucocytose en clinique*, p. 78.
2. BRUNART et LEMOINE, *Pédiatrie pratique*, 1er mai 1905, n° 9, p. 104.
3. LENOBLE, *Soc. de Biologie*, 20 mai 1905.

soit intense. *Chez un enfant à gros foie et à grosse rate, si l'on constate les altérations sanguines de ce syndrome, il y a toutes probabilités pour que l'on se trouve en présence d'une syphilis héréditaire. Il y a toute certitude si, à la formule ainsi modifiée, vient s'ajouter un seul des signes considérés comme se rencontrant d'ordinaire dans cette affection.* Depuis l'époque où nous écrivions ces lignes, notre opinion n'a pas varié. Toutefois la valeur diagnostique du syndrome demeurera forcément restreinte parce que les cas où on le rencontre dans toute sa pureté sont exceptionnels. Mais nous sommes persuadé que lorsque la recherche du spirochète de Schaudin est impossible, l'examen complet et répété du sang pourra jeter une vive lumière sur les cas obscurs, et même entraîner la conviction, si l'on voit la formule sanguine s'améliorer et tendre à revenir à la normale par le traitement approprié. Nous verrons en effet dans la suite de ce travail qu'aucune affection n'est capable de réaliser le syndrome pseudo-leucémique avec autant d'intensité. Nous demeurons convaincu de la valeur pronostique de la formule sanguine ; *bénigne si un traitement approprié ramène rapidement le retour à la normale, l'affection sera considérée comme grave si l'action médicamenteuse ne fait qu'atténuer les altérations sanguines sans les faire disparaître. Elle peut être fatale lorsqu'en même temps que se montrent des signes généraux graves, les réactions défensives du sang viennent à fléchir brusquement, véritable faillite des appareils hématopoiétiques en présence d'une toxine virulente.*

Nous venons de voir de quelle importance sont les altérations sanguines dans la syphilis héréditaire accompagnée de gros foie et de grosse rate. Les observations suivantes concernent des enfants atteints de la même maladie, mais sans modification de ces appareils. L'observation 11 se rapporte à la forme ordinaire athrepsique. L'anémie n'intéresse que le chiffre des globules rouges, la formule leucocytaire surtout est troublée : la lymphocytose prédomine et s'accompagne d'un degré léger de myélocytose neutrophile. L'amélioration fut rapide : il s'agissait d'un sujet vigoureux et l'infection déjà ancienne semblait avoir perdu une partie de

sa virulence. L'observation 12 est plus intéressante parce que nous en avons poursuivi plus longtemps l'étude. L'enfant conçu en pleine infection maternelle était venu dans de mauvaises conditions. L'examen du sang est celui d'une anémie intense intermédiaire entre le 2e et le 3e degré, avec leucocytose accentuée. Avant toute thérapeutique nous n'avons pu constater de globules rouges à noyau dans le sang périphérique. Alors la polynucléose était prédominante, s'accompagnait de la présence d'éléments à granulations fines et serrées, à coloration rouge métachromatique avec le triacide, à noyaux diffluents. Quelques-unes de ces formes cellulaires étaient hypertrophiées et pourvues d'un noyau enroulé en boudin pouvant occuper une grande partie de l'élément. On y constatait également des myélocytes neutrophiles ordinaires. Chose remarquable et malgré l'état précaire du sujet, le traitement par la liqueur de Van Swieten à doses rapidement croissantes eut pour effet, sans modifier sensiblement l'état général, de déterminer l'apparition dans le sang circulant de très rares normoblastes et d'amener la disparition des cellules blanches anormales, en même temps que le taux des globules se relevait rapidement. Doit-on considérer les leucocytes du premier examen comme des formes de transition provenant de cellules mal élaborées par la moelle osseuse? Nous n'osons formuler de conclusions à cet égard. Nous n'avons trouvé cette anomalie signalée dans aucun des auteurs qui nous ont précédé, au moins chez ceux dont les travaux sont parvenus à notre connaissance. Sabrazès et Mathis[1] ont observé une leucocytose polynucléaire avec éosinophilie légère. Or c'est à titre exceptionnel que nous avons trouvé l'éosinophilie dans les variétés de syphilis héréditaire que nous avons étudiées. Du reste, la présence des cellules de Semmer nous paraît indépendante des efflorescences cutanées et nous admettrions volontiers avec Lœper qu'elles se montrent surtout dans les périodes intercalaires[2]. Il nous paraît intéressant d'attirer

1. Weill et Clerc, *l. c.*, p. 78. — Bezançon et Labbé, *Hématologie*, p. 591-592.
2. Lœper, *Archives de Parasitologie*, février 1903.

l'attention sur la réaction normoblastique tardive signalée dans l'observation 12 : les rares cellules rouges indiquent la part prise par les centres myéloïdes dans la rénovation sanguine. Luzet les avait déjà signalées, Radaeli, Cima, Loos, Baginski, Monti et Berggrün (cités par Bezançon et Labbé) ont fait des constatations analogues. Pour le cas qui nous concerne, nous demeurons convaincu de l'influence incontestable du traitement mercuriel dans l'apparition des hématies nucléées. Cette réaction reste médiocre, et si elle manifeste l'intensité de la mise en branle des centres de l'hématopoièse, elle ne saurait prétendre à une valeur séméiologique. Nous pensons que, jusqu'à plus ample informé, l'hérédo-syphilis splénomégalique se différencie profondément, par la constance et l'intensité de la réaction myéloïde, de la forme ordinaire. Dans cette dernière, il n'est plus possible de tirer de l'examen du sang des éléments de diagnostic et de pronostic analogues à ce que nous avons observé dans la variété à grosse rate. La réaction normoblastique lorsqu'on la rencontre est banale, et demeure indépendante de l'issue de la maladie et de l'intensité de l'infection. Ces conclusions sont justifiées par le dernier examen pratiqué peu d'heures avant la mort où les cellules rouges avaient complètement disparu. L'anémie globulaire était infime, la quantité d'hématoblastes considérable, et il existait une forte leucocytose agonique. La concentration du sang peut expliquer le peu de diminution constatée dans le nombre des éléments de la série rouge, et très probablement, comme l'indique Litten, c'est à la stase périphérique qu'il faut attribuer l'hyperleucocytose polynucléaire de la période terminale. Mais tandis que dans les premiers examens le nombre de lymphocytes était sensiblement égal à la normale, il était devenu en dernière analyse inférieur à la moyenne ordinaire.

Nous avons eu l'occasion assez rare d'étudier la formule sanguine dans deux cas de syphilis acquise. L'un des sujets en traitement depuis quelque temps présentait encore une éruption caractéristique. Chez l'autre, il existait des plaques muqueuses ulcérées en pleine efflorescence. Chez l'une

comme chez l'autre, l'anémie était médiocre, la leucocytose moyenne, la réaction hématoblastique intense. La coagulation étudiée dans un cas était normale. Les troubles de l'hématopoïèse frappaient surtout les leucocytes, le nombre des polynucléaires s'accroissait en même temps qu'apparaissaient quelques formes anormales (myélocytes surtout neutrophiles); les mononucléaires diminuaient de nombre. Enfin il existait une notable éosinophilie. Dans les deux cas les globules rouges étaient solides et en polychromatophilie: il n'y avait pas de réaction normoblastique. L'une des anomalies les plus importantes du sang de ces sujets consiste donc dans la présence de cellules éosinophiles en nombre anormal. A notre avis, l'apparition de ces éléments a de l'importance au point de vue du pronostic. Nous avons vu que dans la majorité des syphilis congénitales, il y a leucopénie des leucocytes de Semmer. Leur variation quantitative paraît affecter un rapport étroit avec l'intensité de l'affection. Dans les cas graves et prolongés, leur nombre peut être temporairement élevé (obs. 7), mais il retombe bientôt au-dessous de la moyenne. D'une façon générale, il est d'autant plus bas, que l'infection est plus profonde. Nous chercherons si l'étude des organes hématopoïétiques peut fournir une explication satisfaisante de cette façon d'être. Au contraire, dans la syphilis acquise, surtout si elle frappe des sujets déjà âgés et relativement vigoureux, la présence des éosinophiles paraît favorable.

Si l'on s'en rapporte aux recherches de Pagniez et de Bosc[1] sur les adultes, on verra que nos numérations se rapprochent de celles de ces auteurs, faites à la période secondaire de la syphilis. Comme nous ils ont observé de la polynucléose et une éosinophilie pouvant atteindre 4 p. 100. Ils ont vu également des myélocytes éosinophiles et même des hématies nucléées. Sabrazès et Mathis ont constaté de la polynucléose avec éosinophilie normale ou exagérée. Contrairement à l'opinion d'auteurs qui nous ont précédé (Baginski, Sabrazès et Mathis), nous n'avons pas vu que le traitement

1. *In* Lefas, *Hematol. Clinique*, p. 138. — Bezançon et Labbé, p. 590.

mercuriel ait modifié la leucocytose en plus ou en moins.

Nous avons pu examiner les organes hématopoiétiques d'un fœtus syphilitique de 6 mois ayant respiré 24 heures. Nous avons retrouvé dans le foie, la rate, les ganglions, la moelle osseuse et le thymus, une transformation myéloïde incontestable associée à une réaction lymphoïde plus légère. Chose remarquable, le nombre des éosinophiles était prédominant. En outre, en particulier dans la moelle osseuse, l'irritation des centres myéloïdes se traduisait par le bourgeonnement et l'irrégularité des noyaux des normoblastes. Nous n'avons pu étudier le sang de cet enfant.

Il y a donc une anomalie évidente entre l'aspect présenté par ces organes et le sang des sujets étudié pendant la vie au point de vue du nombre des éosinophiles essaimés dans la circulation périphérique. Sans vouloir tirer des conclusions prématurées de ce fait en apparence anormal, on peut se demander si les phénomènes agoniques n'entrent pas en ligne de compte pour l'expliquer. Bezançon et Labbé pensent « que les caractères de la leucocytose *ante mortem* varient avec la maladie qui détermine la mort. Elle représente en général une exagération de la formule de cette maladie. » Sans vouloir élargir le champ des hypothèses, nous serions tenté de croire, en nous appuyant sur des recherches récentes, que les éosinophiles ont surtout comme rôle de sécréter des ferments antitoxiques peut-être représentés par leurs granulations. On sait que M. Simon leur prête un rôle actif dans la sécrétion des ferments intestinaux[1]. Si l'on acceptait cette manière de voir, on comprendrait que les éosinophiles restent confinés dans les points où les poisons exercent une action plus nocive. Ainsi se trouverait expliqué que dans l'hérédo-syphilis grave, on les rencontre si peu dans le sang alors qu'ils pullulent dans les appareils les plus directement exposés aux toxines de la syphilis. Il existerait ainsi une *réaction éosinophilique* latente analogue à la réaction myéloïde latente que Dominici a signalée au cours de certaines infections. Ce ne serait que dans les cas tout à fait favo-

1. SIMON, Contribution à l'étude de l'appareil lymphoïde de l'intestin (*Thèse* de Paris, 1904.)

rables que les éosinophiles pourraient se répandre dans la circulation. Naturellement, une pareille opinion, pour plausible qu'elle paraisse, demande de nouvelles recherches pour s'étayer d'une façon solide.

La transformation myéloïde constatée dans le cas précédent nous a paru se distinguer essentiellement par ce fait des réactions analogues observées au cours des infections. C'est surtout une réaction neutrophile que la majorité des auteurs signale alors [1]. Cependant Luzet (*l. c.*, page 71) a vu dans la rate hypertrophiée d'une anémie syphilitique de nombreuses cellules éosinophiles associées à des cellules du tissu splénique et à des cellules hématopoiétiques grandes et petites. C'est en vain que nous avons recherché ces dernières. Cette remarque est à rapprocher de la constatation faite par le même auteur dans la rate de l'anémie infantile pseudo-leucémique où il décrit « des cellules blanches à noyau pâle, quelquefois lobé et à grains éosinophiles qui sont ici assez nombreuses » (p. 93). Mais Luzet ne semble pas attacher une grande importance à la présence de ces éléments dans l'un comme dans l'autre fait.

Dans l'*hérédo-syphilis ordinaire*, l'aspect des appareils sanguiformateurs est bien différent (obs. 12). La rate, petite, comme revenue sur elle-même, ne présente aucun centre d'activité anormale. Le foie n'offre que des phénomènes de congestion banale. Les coupes de ganglion mésentérique ne montrent à côté des follicules et des masses folliculaires que des macrophages libres, mais dépourvus d'enclaves. Seule, la moelle osseuse a subi une transformation myéloïde massive avec prédominance des myélocytes basophiles de Dominici, souches des neutrophiles. On n'y voit que de rares éosinophiles mononucléés ; enfin les phénomènes de mitose sont des plus restreints. On ne retrouve donc plus en pareil cas les réactions intenses qui caractérisent l'état pseudo-leucémique de l'observation précédente ; et bien loin qu'aucune particularité ne distingue cet examen de ce qui existe dans l'athrepsie, d'origine gastro-intestinale, ces deux variétés présentent

1. Roger et Josué. La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections. *L'Œuvre médico-chirurgical*, n° 21.

un curieux point de ressemblance. Nous voulons parler des amas d'éosinophiles qui infiltrent la muqueuse de l'estomac. Leur nombre est considérable au point qu'avec un faible grossissement, on les distingue sous forme d'un semis de points rouges et tranchant par leur vive coloration sur le fond bleu des cellules propres de la muqueuse. Nous aurons à revenir plus loin sur la signification probable de ces éléments. C'est à Dominici que l'on doit encore d'avoir montré la véritable origine de ces cellules granuleuses, dont l'accumulation dans certaines parties du tube digestif, de l'intestin grêle en particulier, avait attiré l'attention des observateurs qui leur avaient donné des noms et des attributions différentes, suivant la technique employé. Dans ses remarquables recherches, M. Dominici a vu que partout où existent des cellules lymphoïdes, elles sont susceptibles de se transformer en polynucléaires neutrophiles, éosinophiles ou à type de mastzellen sans passer par le stade intermédiaire de myélocytes. Dans l'état de santé normale, cette évolution granuleuse du protoplasma des cellules lymphoïdes est exceptionnelle au moins chez l'homme. C'est évidemment la virulence des phénomènes toxiques développés au niveau de la muqueuse gastrique qui favorise cette transformation au cours des états athrepsiques. En tout cas, il nous paraît prouvé qu'aucune des altérations histologiques constatées à l'autopsie de pareils sujets n'est caractéristique de l'hérédo-syphilis et que ces lésions organiques restent banales, pour curieuses qu'elles soient par ailleurs.

Obs. VI. — *Syphilis héréditaire avec gros foie et grosse rate. Mort. Syndrome hématologique de l'anémie infantile pseudo-leucémique, avec réaction myéloïde intense et nombreuses formes d'irritation des cellules médullaires. Lymphocytose.*

Morl..., Marie, âgée de 10 mois, est présentée à la consultation de l'hôpital civil le 24 juin 1902. C'est une jumelle venue avant terme à 7 mois 1/2; l'autre enfant est morte à 4 mois de bronchite. Elle pesait 1 200 grammes à la naissance; à l'âge de 7 mois elle pesait 7 livres. Elle fut élevée au biberon. Le père tousse, la mère est bien portante. 3 autres enfants âgés de 10 ans, 8 ans, 4 ans, seraient bien portants. Le sujet présente un crâne énorme, dont les os sont très séparés, à fontanelles

larges et déprimées, avec une circulation veineuse exagérée du front. Le cœur et les poumons sont sains. Il n'y a pas de fissures aux lèvres. L'abdomen est volumineux et ballonné, la rate et le foie sont nettement perceptibles à la palpation. Il existe sur les fesses une éruption de petites papules infiltrées dans le derme, de couleur nettement jambonnée. L'enfant a plusieurs selles dures par jour. On prescrit une cuillerée à café de liqueur de Van Swieten. *Le 1er juillet*, l'enfant est à peu près dans le même état; elle avait au premier examen un coryza qui a tendance à disparaître, le nez a tous les attributs du nez en lorgnette. Elle tousse un peu, mais s'alimente suffisamment. L'éruption qui descendait le long des cuisses jusqu'aux jambes a tendance à disparaître. Il n'y a pas de psoriasis palmaire ni plantaire. La rate et le foie sont toujours sensibles. Les urines sont abondantes. Elles ne renferment pas d'albumine. Les selles sont jaunes. *Le 8 juillet*, l'enfant, après une courte période d'amélioration, est ramenée moribonde, avec une respiration suspirieuse. L'éruption des fesses est devenue d'un blanc grisâtre. L'amaigrissement est notable. La peau est chaude : il n'y a pas de signes morbides aux poumons ni au cœur. L'enfant mourut 2 jours après dans sa famille.

EXAMEN DU SANG

1. *Sang pur. 25 juin 1902.* — Sang très anémique, petites piles et petits îlots pâles, interceptant des mers plasmatiques dans lesquelles on trouve une forte proportion de globules blancs et des hématoblastes en grand nombre. Très rapidement on voit se former un reticulum n° 3 incomplet.

2. *Numération*, par millimètre cube, du sang. — *25 juin 1902.*

N = 3.319.000. — R = 1.108.153. — G = 0.33. — B = 27.900 — H = 186.000. — Rn = 3.138.75.

3. *Numération des blancs.*

	25 juin 1902. Sur 400. p. 100	1er juill. 1902. Sur 400. p. 100	8 juill. 1902. Sur 400. p. 100
Polyneutro.	19,75	38,25	49,50
éosino.	1,25	1,75	0,75
Lymphocytes et mono clairs	75	51	47,50
Plasmazellen.	0,50	0,25	
Mastzellen.		2,50	0,75
Myélocytes :			
neutro.	1,50	3,50	0,75
basophiles.	1,50	2	0,75
éosinophiles.		0,25	
Mastzellen.		0,50	

25 juin 1902. Sur 400. p. 100	1er juill. 1902. Sur 400. p. 100	8 juill. 1902. Sur 400. p. 100

Rouges nucléés 2,50 0/0
Normoblastes . . . . 7 } pour 400
Mégaloblastes. . . . . 3 } blancs.
Pas de cinèse mais parfois 2 noyaux.

Éléments en caryocinèse. 0,50
Rouges nucléés. . 11,25 0/0 — 18 pour 400 blancs.
Mégaloblastes . . 8 } sur 400 blancs. — 6 } 4,50 p. 100
Normoblastes. . 30 } — 12 }
En caryocinèse . 9 } — Pas de caryocinèse.

4. *Examen du sang sec coloré sur lames.* — *25 juin 1902.* — Les hématies sont de volume variable et présentent une coloration inégale, certaines sont crénelées. Un certain nombre, surtout parmi les hématies nucléées, sont en polychromatophilie. Globules géants à côté de microcytes. Présence d'hématies nucléées en très grand nombre, la plupart sont des normoblastes. Le plus grand nombre ont leur noyau découpé, d'autres sont en état de caryocinèse manifeste à diverses étapes (peloton chromatique, étoiles filles, ces dernières rares). Très peu d'hématoblastes. Un grand nombre de noyaux libres. Le plus grand nombre de leucocytes appartient à la variété des lymphocytes, avec un certain nombre de la variété colorée d'Hayem. Rares mononucléaires. Les polynucléaires neutrophiles sont rares et plus rares les éosinophiles. Pas de mastzellen, mais un très petit nombre d'éléments rappelant la plasmazelle. Il existe des myélocytes neutrophiles et basophiles (Dominici). Un nombre très restreint d'éléments leucocytaires sont en état de cinèse au stade de formation des anses chromatiques.

1er juillet 1902. — Les hématies se colorent d'une façon plus uniforme que dans l'examen précédent. La polychromatophilie est moins accentuée. Poïkilocytose légère, mais pas d'aspect de pseudo-parasites. Hématies nucléées moins nombreuses avec parfois un noyau double, mais pas de cinèse. Hématoblastes plus nombreux. Les polynucléaires neutrophiles sont plus abondants. On trouve quelques éosinophiles. Apparition d'une légère poussée de mastzellen. Myélocytes abondants, neutrophiles surtout, puis basophiles. Quelques mastzellen à noyau unique. On trouve quelques grains libres de couleur violette dans le champ de la préparation. Les granulations sont souvent nettement colorées en rose. Lymphocytose abondante.

8 juillet 1902. — Mêmes caractères que précédemment. Hématoblastes assez abondants. Lymphocytose égale à la polynucléose. Diminution du nombre des mastzellen.

Obs. VII. — *Syphilis héréditaire avec gros foie et grosse rate. Amélioration médiocre par le traitement spécifique.*

Anémie extrême à forme d'anémie infantile pseudo-leucémique. Pas de troubles de la coagulation. Réaction myéloïde intense avec formes d'irritation des centres myéloïdes. Lymphocytose tardive.

Zha..., Pierre, âgé de 18 mois, est présenté à la consultation de l'hôpital civil le 24 mai 1904. C'est le premier enfant d'un deuxième mariage. Tous les enfants du premier mariage sont morts. La mère, toute jeune, n'aurait jamais présenté d'accidents spécifiques, Le père est plus âgé qu'elle d'environ 15 ans, n'a jamais consenti à venir se faire examiner. L'enfant est venu au monde à terme, a été nourri par sa mère au sein. Peu à peu il présenta l'aspect qu'il a actuellement : le faciès est pâle et bouffi, le nez est en lorgnette, il existe des érosions des commissures des lèvres. L'enfant a 12 dents crénelées avec des incisures. Il présente sur le corps une éruption de petites papules aplaties, brillantes, centrées d'un orifice; dans l'intervalle se trouvent des macules légèrement jambonnées. Les testicules bien descendus sont sains. On ne constate pas d'érosions à l'anus ni derrière les oreilles. Le foie est énorme et arrive à l'ombilic. La rate est perceptible dans son tiers inférieur. On constate des ganglions dans l'aine et quelques petits dans le cou. Les pieds sont très courts et très ramassés d'avant en arrière. On fit prendre immédiatement avant le premier examen du sang une cuillerée à café de liqueur de Van Swieten, tous les jours, en deux fois.

Le 4 *juin* 1904 : l'éruption est moins forte et surtout les éléments sont en voie de décroissance. L'enfant a 3 ou 4 selles dans la journée, de coloration jaune. Il présente de la blépharite simple et banale en voie d'amélioration; la fontanelle antérieure est encore ouverte. La rate est toujours perceptible, mais le foie a diminué de la moitié de sa hauteur. On ne constate rien aux poumons ni au cœur, la bouche est saine. L'enfant commence à se colorer légèrement.

14 *juin* 1904 : Amaigrissement léger depuis le dernier examen : 6 kilogr. 300 au lieu de 6 kilogr. 500. La teinte du visage est devenue cireuse, avec tendance à l'impetigo. Dans les régions appropriées, les ganglions ont augmenté de volume. Le foie et la rate restent toujours gros et perceptibles. L'éruption a tendance à faire place à des taches cicatricielles. On constate quelques altérations osseuses, et il existe des fissures aux commissures des lèvres avec du coryza dans chaque narine On ajoute, à la liqueur de Van Swieten, 4 gouttes de liqueur de Fowler; une cuillerée à soupe de moelle osseuse de veau, et 50 centigrammes d'iodure de potassium. L'œil droit a tendance à rester fermé, les paupières présentent de petites érosions de nature probablement syphilitique. Les urines, de coloration pâle, ne renferment ni sucre ni albumine. Il n'y a pas de fièvre.

Le 28 *juin* 1904 : Amélioration évidente, faciès moins cireux a tendance

à se colorer, muqueuses moins pâles, éruption en voie de disparition, l'enfant est en pleine période de dentition. Le poids a augmenté, le sommeil est bon, l'alimentation meilleure. Le tibia est en fourreau de sabre. La rate déborde toujours notablement de 2 travers de doigt, on sent nettement en ayant son bord tranchant. Le foie déborde de 3 travers de doigt. Le ventre est ballonné, le coryza a disparu, mais les fissures des lèvres sont encore très visibles.

30 *juin* 1904 : Poids, 6 kilogr. 600 nu (7 kilogr. 500 habillé). Augmentation de 1200 grammes en 10 jours. Selles régulières. On a augmenté l'iodure de potassium jusqu'à 75 centigrammes et on remplace la liqueur de Fowler par l'iodure d'arsenic : 4 gouttes.

9 *juillet* 1904 : L'enfant a 20 mois et 14 dents, mais la plupart de ces dents se gâtent. On constate des fissures à l'anus qui sont très tenaces : on augmente l'iodure de potassium à 1 gramme.

16 *juillet* 1904. L'éruption est encore très visible, encore des fissures aux lèvres et à l'anus. La rate est toujours très grosse, le foie diminue beaucoup.

20 *juillet* 1904 : Les papules éruptives ont tendance à redevenir rouges et brillantes. Peau encore jaune et ridée. Les ganglions de l'aine ont augmenté de volume.

23 *juillet* 1904 : La rate est volumineuse et déborde de 3 travers de doigt; on sent nettement la configuration de son bord antérieur. Le foie déborde encore de 2 travers de doigt. Le reste de l'abdomen est sain. L'enfant, très gai, commence à se tenir debout et cherche à marcher.

30 *juillet* 1904 : Poids 15 livres 1/2, la rate persiste dans les mêmes proportions.

6 *août* 1904 : L'enfant a poussé 2 dents nouvelles, poids 7 kilogr. 750.

20 *août* 1904 : L'enfant a fait une crise de diarrhée verte pendant 3 semaines, il a pâli et maigri, il ne pèse plus que 7 kilogr. 350. Même état général. Le foie et la rate sont toujours très gros. Les médicaments spécifiques sont supprimés, mais on les a remplacés par 6 centigrammes de calomel par jour, bains, viande crue, lavements. Le traitement fut repris le 24 août.

6 *septembre* 1904 : L'enfant ne pèse plus que 7 kilogr. 200 gr.

22 *octobre* 1904 : Le poids a augmenté jusqu'à 16 livres 100 gr. Les commissures des lèvres qui s'étaient fissurées de nouveau commencent à guérir. Pas de coryza. La rate est encore perceptible, mais beaucoup moins. Le foie déborde encore. Apparition sur la face dorsale de l'avant-bras droit d'une tumeur rouge, perlée, lisse, du volume d'un petit pois. L'enfant a 17 dents, mauvaises pour la plupart.

Le reste des appareils est sain. Il continue à prendre une cuillerée à café de liqueur de Van Swieten et 1 gramme d'iodure de potassium. L'enfant, qui devait se représenter de nouveau à la consultation, n'a plus reparu.

EXAMEN DU SANG

1. *Sang pur.* — *26 mai 1904.* — Hématies pâles en petites piles et en petits îlots interceptant des mers plasmatiques dans lesquelles on voit des globules blancs abondants, un très grand nombre d'hématoblastes et un réticulum n° 2. Pas de pseudo-parasites.

8 juin 1904. — Même aspect avec réticulum n° 3, quelques plaques cachectiques. Hématies mieux colorées.

30 juin 1904. — Même aspect avec quelques pseudo-parasites mobiles sur place.

24 août 1904. — Hématies en piles et en îlots assez épais, assez bien colorés, interceptant des mers plasmatiques et des lacs dans lesquels on trouve une quantité assez considérable de leucocytes et un très grand nombre d'hématoblastes qui sont le point de départ d'un réticulum n° 3.

24 octobre 1904. — Aspect du sang sensiblement le même avec quelques plaques cachectiques encore. Des hématoblastes très nombreux on voit partir des filaments de fibrine qui ne se réunissent pas.

2. *Numération.* — Par millimètre cube du sang.

26 mai 1904.	N = 2 418 000	R = 1 266 460		Normoblastes.	632,05
	G = 0,52	B = 24 800	H = 207 700	Mégaloblastes.	211,15
	Rn = 843,20				
8 juin 1904.	N = 1 937 500	R = 985 025		Normoblastes.	406
	G = 0,50	B = 20 770	H = 198 400	Mégaloblastes.	203
	Rn = 609				
30 juin 1904.	N = 2 511 000	R = 985 025		Normoblastes.	233,94
	G = 0,35	B = 17 980	H = 217 000	Mégaloblastes.	116,97
	Rn = 350,92				
24 août 1904.	N = 3 565 000	R = 996 136		Normoblastes.	278
	G = 0,29	B = 17 360	H = 302 560	Microblastes.	34
	Rn = 312,3				
24 oct. 1904.	N = 4 433 000	R = 1 477 537			
	G = 0,33	B = 16 430	H = 279 000	Normoblastes.	
	Rn = 132				

1er Examen. — Hématoblastes en général petits, peu mobiles.

2e Examen. — Hématoblastes en général nombreux, le plus grand nombre petits, un certain nombre volumineux, mobilité conservée.

3e Examen. — Hématoblastes de volume moyen, mobiles.

3. *Coagulation.* — *8 juin 1904.* — Quelques gouttes de sang ont été recueillies dans la petite éprouvette. Coagulation immédiate. Au bout d'une demi-heure, séparation d'un sérum très clair dont la quantité est trop petite pour qu'on puisse étudier ses réactions.

24 octobre 1904. — Le sang, rose clair s'écoule facilement. 1/4 d'éprouvette est pris. Coagulation en 10 minutes. Caillot rose clair. La séparation commence après 45 minutes par la partie supérieure du caillot.

4. *Numération des blancs.*

	26 mai 1904. Sur 700. p. 100.	8 juin 1904. Sur 700. p. 100.	30 juin 1904. Sur 700. p. 100.	24 août 1904 Sur 500. p. 100.	24 oct. 1904. Sur 500. p. 100.
Polyneutro. . .	48,57	61,42	56,57	43,80	43,80
éosino. . . .	6,28	3,42	2,14	0	0,40
Lymphocytes. .	20	17,14	15,71	45	46,60
Mono clairs . .	15,14	8,57	22,14	7,5	7
Mastzellen. . .	0,28	0,42	0,42	0,42	0,40
F. de passage .	1,80	1,42			
F. de transition.			1	2	1
Myélocytes :					
neutro. . . .	7,14	5,71	3,71	1,40	0,60
éosino. . . .	0,57	0,42	0,28	0	0
Mastzellen. . .	0,14	0,14			0,20
Cellules de Türk. . .	0,28	0,28	0,14		

Examen du sang sec coloré sur lames. — *26 mai 1904.* — *Fixations :* Dominici. Lenoble. Acide osmique à 1/50.

Colorations : Triacide d'Ehrlich, Unna; Eosine, hématoxyline de Boehmer, éosine bleu de méthylène, éosine toluidine, Thionine phéniquée.

Hématies de calibre essentiellement divers à centre pâle, ayant très peu pris les matières colorantes. Poïkilocytose : globules très petits à côté d'autres géants. Très peu d'hématoblastes. Grand nombre de globules rouges à noyau dont un certain nombre sont des mégaloblastes. Les noyaux sont tantôt très foncés ou au contraire très clairs. Quelques-uns sont doubles. Les mégaloblastes sont en général pourvus d'un volumineux noyau parfois fortement découpé. Les leucocytes sont extrêmement abondants. On constate un très grand nombre de lymphocytes et de polynucléaires éosinophiles. Les neutrophiles paraissent diminués de nombre. On trouve de nombreux myélocytes surtout neutrophiles, un assez grand nombre de termes de passage et des cellules anormales: cellules d'irritation de Türk ; grands polynucléaires à noyau pâle fragmenté, à protoplasma clair ; noyaux polymorphes pâles sans protoplasma. Pas de caryokinèse nette. Myélocytes mastzellen.

8 juin 1904. — Remarquable poïkilocytose. Diminution des normoblastes à noyau foncé, parfois double. Encore des mégaloblastes. Augmentation du nombre des hématoblastes. Parmi les leucocytes, grands mono-clairs à noyau pâle, étalé, diffluent, à protaplasma peu abondant. Le noyau est parfois cintré ou en bissac, parfois divisé.

Quelques polynucléaires neutrophiles éclatés ont leur noyau diffluent dont la chromatine forme une espèce de réticule. D'autres ont parfois leurs grains pâles et peu abondants. Mêmes remarques que dans l'examen précédent pour les autres espèces.

30 juin 1904. — *Hématies :* même aspect que précédemment. On trouve un élément nucléé en caryokinèse. Quelques polynucléaires ont des grains pâles à côté d'autres éléments à grains foncés. Diminution de myélocytes. Encore une cellule de Türk. Les mono-clairs sont plus abondants, ils appartiennent pour la plupart à la petite variété.

24 août 1904. — Apparition de la polychromatophilie. On voit apparaître des microblastes. Toujours de la chloroanémie et de la poïkilocytose. Quelques polynucléaires sont en pycnose. Lymphocytose : quelques éléments se présentent sous la forme de noyaux allongés, irréguliers, peu colorés, sans protoplasma. Il n'y a que peu de grands mono. Encore quelques myélocytes neutrophiles.

24 octobre 1904. — Hématies irrégulières, inégales de forme et de coloration, avec un grand nombre de globules rouges nucléés, presque tous des normoblastes, quelques-uns à noyau double. Les lymphocytes sont toujours en nombre considérable, un grand nombre appartient à la variété d'Hayem. Diminution des polynucléaires et des éosinophiles. Assez grand nombre de formes de transition. Rares myélocytes neutrophiles et sur une préparation on trouve une mastzelle mononucléée.

OBS. VIII. — *Syphilis héréditaire à forme athrepsique avec gros foie et grosse rate. Amélioration par le traitement.*

Anémie portant sur l'ensemble de l'hématopoïèse. Réaction hématoblastique intense. Réaction myéloïde totale mais légère. Leucocytose avec lymphocytose, leucopénie des polynucléaires et des éosinophiles.

Faug, René, âgé de 4 mois, est présenté à la consultation le 9 octobre 1906 ; 2[e] enfant, le premier est né à 8 mois, il est mort 4 jours après sa naissance. Le père, mécanicien forgeron, âgé de 28 ans, a toutes les apparences de la santé ; il aurait eu des furoncles du cou, pendant la grossesse de sa femme. La mère, bien portante, aurait présenté, lors de sa première grossesse, des taches sur le corps analogues à de la rougeole ; pendant la deuxième grossesse, elle a eu des maux de tête, des écoulements d'oreilles, et des maux de gorge. — L'enfant est venu à terme, il pesait peu à sa naissance, peut-être 3 livres ; 3 semaines après il pesait 11 livres tout habillé. Nourri au sein, mais le lait de la mère ressemblait à de l'eau et le sein était donné à n'importe quel moment. — A partir de 1 mois, la bouche s'est prise et l'enfant a eu des plaques muqueuses buccales ; il y avait du coryza, et de l'impétigo du visage, en même temps que l'enfant s'amaigrissait et que les yeux se prenaient. *Actuellement*, enfant en pleine athrepsie avec diminution des masses musculaires, abcès du cou et de la tête, coryza purulent, inflammation de la bouche surtout au niveau des commissures, grosse rate dure, et gros foie.

La fontanelle antérieure est très ouverte, le nez effondré. Le poids de l'enfant le 2 octobre était de 3 kilogr. 500. On donne une cuillerée à café de liqueur de Van Swieten. 20 *octobre* : la rate a diminué sensiblement de volume depuis 15 jours, l'état général est de beaucoup meilleur; il n'y a pas de diarrhée. On constate quelques fissures au coin des lèvres, mais pas ailleurs, s'il n'y a pas de fièvre. Polymicro-adénopathie généralisée. Le 6 *novembre* 1906, l'enfant pesait 4 kilogr. 300, le foie et la rate sont encore très sensibles, 27 *novembre* 1906, foie et rate sont encore énormes et durs, le foie en particulier descend au-dessous de l'ombilic. Poids de l'enfant 4 kilogr. 500. Depuis lors l'enfant ne s'est plus représenté à la consultation. Disons pour être complet que le Dr Landouaré lui avait donné, un mois avant qu'il ne se présente à l'hôpital, une cuillerée à café de sirop de Gibert tous les jours. Le père, que nous avons pu voir, reconnaît avoir pris la syphilis il y a 3 ans. Il a été assez mal soigné par du mercure et de l'iodure, qu'il supportait mal. Il s'est cru guéri parce qu'il ne présentait pas d'accidents.

EXAMEN DU SANG

1. *Sang pur*. — 17 *octobre* 1906. Hématies bien colorées en îlots épais et en piles interceptant des mers et des lacs plasmatiques, dans lesquels on trouve des globules blancs en abondance, énormément d'hématoblastes et un reticulum n° 3 rapidement formé. Au début, 2 ou 3 globules rouges vus de champ exécutent des mouvements d'oscillations sur place rapidement terminés.

29 *novembre* 1906. — Hématies en petites piles et en petits îlots assez bien colorés. Quelques piles sont extrêmement restreintes. On trouve dans les mers plasmatiques des hématoblastes en assez grand nombre, mais surtout un très grand nombre de globules blancs. Pas de pseudo-parasites, mais rapide formation d'un réticulum qui demeure incomplet.

2. *Numérations*. Par millimètre cube du sang.

17 octobre 1906. N = 3 663 500 R = 1 773 045 G = 0,48
B = 18 600 H = 279 000 Rn = 37,1 (normoblastes).
29 nov. 1906 . . N = 3 565 000 R = 2 216 306 G = 0,68
B = 17 360 H = 418 500 Rn = 15 (normoblastes).

1er examen = Hématoblastes de tous calibres, très nombreux, très mobiles.

2e examen = Hématoblastes de toutes tailles, dont beaucoup très petits, pour la plupart très mobiles.

Numération des blancs.

	17 oct. 1906. Sur 1 000. p. 100	29 nov. 1906. Sur 1 000. p. 100.
Polyneutro	30	24,90
éosino.	1,50	2,90
Lymphocytes.	62,70	70,20

	17 oct. 1906. Sur 1 000. p. 100	29 nov. 1906. Sur 1 000. p. 100.
Mono clairs	4	1,10
Mastzellen.	0,20	0,20
F. de transition . . .		0,40
neutro	0,60	
éosino	0,20	
Myélocytes :		
neutro.	0,50	0,10
éosino.	0,30	0,20

4. *Sang sec coloré sur lames.* — *Fixations :* Dominici, Lenoble Acide osmique à 1/50. *Coloration* = Triacide d'Ehrlich. Unna. Eosine, Toluidine Eosine bleu de méthylène, Eosine hématoxyline d'Ehrlich.

17 octobre 1906. — Hématies bien colorées. Un certain nombre à centre blanc. Pas de poïkilocytose, mais légère anisocytose. On ne trouve qu'un très petit nombre de globules rouges à noyau (2 pour 1 000 blancs) tous normoblastes. *Leucocytose* abondante avec prédominance des lymphocytes de toutes catégories. Puis viennent les polynucléaires neutrophiles. On ne constate qu'un très petit nombre d'éosinophiles. Formes de transition assez abondantes. Présence d'un certain nombre de myélocytes surtout neutrophiles, parfois éosinophiles.

29 *novembre* 1906. — On constate de la polychromatophilie. Les normoblastes diminuent, les hématoblastes sont nombreux, bien colorés. Éléments nains assez abondants à côté d'éléments de volume d'un lymphocyte ordinaire. Toujours de la lymphocytose avec quelques éléments colorés d'Hayem. Réapparition d'un plus grand nombre d'éosinophiles, les myélocytes semblent surtout appartenir à cette variété. Mêmes remarques que précédemment pour les autres variétés.

L'enfant est revenu consulter le 19 et le 27 février 1907. Il est gai et coloré. Cependant il conserve encore un coryza léger et son aspect général est sensiblement le même qu'aux précédents examens. Il n'a pas de dents, on ne constate pas de fissures au pourtour des divers orifices. Il ne présente pas de ganglions dans les régions spéciales. Il serait atteint de constipation légère. Son poids est de 7 kilogr. 750 grammes. Il présente de l'érythème fessier et en outre il est atteint sur la partie médiane du front d'une plaque d'impétigo ulcérée qui suppure légèrement. La poitrine est saine. Le ventre est toujours ballonné, la rate dépasse les fausses côtes d'un bon travers de doigt; le foie déborde dans l'abdomen de 2 travers de doigt. La consistance de ces organes est la même qu'aux précédents examens. Le traitement (une cuillerée à café de liqueur de Van Swieten) a été régulièrement suivi avec quelques alternatives de repos, lorsque la mère remarquait que l'enfant se fatiguait de son médicament.

Examen du sang, *le 28 février 1907.*

1. *Sang pur.* — Hématies assez bien colorées en piles et en îlots épais interceptant des lacs dans lesquels on trouve des globules blancs en abondance et des amas parfois volumineux d'hématoblastes. Quelques globules rouges isolés plus pâles se montrent de champ dans la préparation mais ne sont pas animés de mouvements. Rapidement se forme un réticulum n° 3.

2. *Numération.* — Par millimètre cube du sang.

N = 2 108 000 R = 2 216 306 G = 0,1 B = 13 640
H = 248 000 Rn = 51 (normoblastes)

Hématoblastes pour la plupart petits, rapidement immobilisés.

3. *Coagulation.* — Sang rouge. En 4 minutes une petite éprouvette est à moitié remplie et coagulée. L'écoulement du sang fut facile. Le coagulum est rouge franc. Pas de séparation après une heure. Après 7 heures, séparation d'environ un tiers de la masse totale, d'un sérum très clair, occupant le fond de l'éprouvette. Même état après 24 heures. Les réactions n'ont pas été étudiées.

4. *Numération des blancs,* sur 800

	Sur 800. p. 100.
Polyneutro	16
Polyéosino	2,62
Lymphocytes	77,87
Mono clairs	1,62
Mastzellen	0,25
Formes de transition	0,75
Myélocytes :	
neutro	0,875
éosino	0

5. *Sang sec coloré sur lames.* — *Hématies* sans polychromatophilie ni poïkilocytose, mais le volume n'est pas partout égal et l'on trouve un certain nombre d'hématies naines à côté d'autres plus volumineuses que normalement. Leur centre est souvent décoloré. Présence d'une certaine quantité de globules rouges à noyau, dont un petit nombre à noyau double. Ce noyau est fortement coloré. On ne trouve que difficilement les hématoblastes. *Lymphocytose* prédominante avec toutes les variétés représentées : celle d'Hayem est la plus rare. Les polyneutro à grains serrés et compacts sont mélangés d'une certaine proportion de myélocytes tous neutrophiles. Pas d'autres cellules anormales, mais diminution de toutes les variétés de cellules blanches.

Obs. IX. — *Rachitisme avec gros foie et grosse rate et probablement syphilis héréditaire.*

Anémie légère intéressant surtout la teneur en hémoglobine. Coagulation normale avec sérum légèrement lactescent. Leucocytose avec polynucléose et éosinophilie légère. Mononucléose. Réaction myéloïde totale de peu d'intensité. Examen pratiqué après un traitement antérieur.

F..., Émilie, âgée de 10 ans, est la cinquième enfant, quatre autres sont bien portants. La grossesse a été mauvaise, la mère très fatiguée a dû passer les derniers mois au lit; celle-ci est assez bien portante, elle tousse sans avoir jamais craché de sang. Le père a été brusquement frappé de paralysie à 36 ans; il ne serait pas cardiaque. L'enfant est venue à terme; mais elle était très petite, a toujours été maladive, a été nourrie au biberon, s'alimentait mal et avait de mauvaises selles, a eu de l'entérite pendant 7 à 8 mois. A marché à 20 mois, puis s'est refusée de marcher jusqu'à 5 à 6 ans. La dentition s'est établie tard, à 17 ou 18 mois, toutes ses dents se sont cariées. Elle commence actuellement sa deuxième dentition. Elle a eu le croup à 3 ans 1/2; ensuite la coqueluche dont la durée a été de 4 à 5 mois. A 2 ans 1/2, la scarlatine mal venue, avec des glandes sous-maxillaires très accentuées. Elle suerait la nuit. *Etat au 1 février 1905 :* enfant petite, mesure 1 m. 09 La dentition est très mauvaise, les dents sont cariées, crénelées, mal réparties sur deux rangées. La voûte palatine est excavée, les amygdales grosses. Il n'y a pas de coryza, les oreilles ne coulent pas. Les réflexes oculaires sont normaux, l'appareil de la vision sain. On trouve quelques ganglions dans la région rétrocervicale, les cheveux sont superbes. Le visage et les muqueuses sont très pâles. Les poumons et le cœur sont sains. Le système osseux est normal, sauf à droite, une genu valgum très prononcée, le tibia n'est pas en fourreau de sabre. L'abdomen est volumineux, distendu, météorisé, sa sonorité est exagérée, il n'y a pas de liquide dans le ventre. On sent la rate et le foie qui débordent, la première d'un travers, le second de deux travers de doigt. Les urines ne renferment ni sucre ni albumine. L'enfant fut soumis à un traitement, par des bains salés, une cuillerée à café de liqueur de Van Swieten, 50 centigrammes d'iodure de potassium et de la viande crue. Revue le 6 avril, l'enfant n'avait suivi son traitement ioduré qu'un mois, elle est plus colorée, mais elle présente encore un très gros ventre douloureux à droite dans la région de l'appendice et du côlon ascendant. On sent encore le foie et la rate. Depuis 10 jours l'enfant n'est plus sous l'influence des médicaments. Le 25 mai 1905 l'enfant revient consulter, elle ne mange plus depuis 5 jours et a maigri de 39 à 37 livres. Elle se plaint de souffrir du flanc droit. On sent le foie qui déborde à droite d'un travers de doigt et à gauche de deux travers de doigt. Au niveau de la ligne de l'angle chondro-sternal gauche prolongé dans l'abdomen existe une encoche qui paraît délimiter le foie à droite et la rate transversalement étendue à gauche. Ce dernier organe paraît modifié dans sa forme.

EXAMEN DU SANG, *le 10 avril 1905.*

L'examen ne put être pratiqué qu'à une reprise, l'enfant ne s'étant pas représentée depuis le 25 mai 1905 et n'étant pas venue au rendez-vous fixé à l'hôpital pour recueillir du sang.

1. *Sang pur.* — Hématies en petites piles et en petits îlots peu colorés, laissant entre eux des mers plasmatiques assez larges dans lesquelles on remarque une forte proportion de globules blancs et des hématoblastes en abondance. Pas de pseudo-parasites. Réticulum n° 3.

2. *Numération.* — Par millimètre cube du sang.

N = 4 154 000	R = 1 773 045	G = 0,426	B = 13 640
	H = 213 900	Rn = 35	

3. *Coagulation.* — Sang un peu pâle, s'écoule rapidement. En 4 minutes prise et coagulation dans la petite éprouvette. Coagulum rose. Après 35 minutes de séparation d'un sérum d'abord trouble qui augmente, assez peu rapidement pour atteindre en 1 heure 1/2 plus du tiers de la somme totale du contenu de l'éprouvette, le sérum est légèrement opalescent. Rien de spécial par ailleurs.

4. *Numération des blancs.*

	Sur 800. p. 100.
Polyneutro.	60,50
éosino	4,50
Lymphocytes	13,50
Mono clairs	20
Mastzellen.	0,75
F. de transition	0,125
Myélocytes :	
neutro	0,50
éosino.	0,25
Mastzellen.	0,125

5. *Sang sec coloré sur lames.* — *Fixations.* — Dominici, Lenoble, Dominici, Lenoble et acide osmique à 1/50. *Colorations* : Triacide, Unna, éosine, toluidine, méthylène, hématoxyline, thionine phéniquée.

Globules rouges inégaux de forme et de volume en poïkilocytose légère. Le centre des globules reste blanc. Présence d'un très petit nombre de normoblastes. Hématoblastes nombreux. Leucocytose avec abondance de polynucléaires neutrophiles mélangés à un nombre d'éosinophiles supérieur à la normale. Les mono clairs sont en assez grand nombre et les mastzellen plus nombreuses qu'à l'état normal. On constate la présence d'un nombre assez fort de myélocytes surtout neutrophiles, mais aussi éosinophiles et même des mastzellen.

OBS. X. — *Athrepsie avec gros foie et grosse rate chez un sujet suspect de syphilis héréditaire.*

Anémie légère avec réaction myéloïde médiocre. Lymphocytose excessive.

Per..., Pierre, âgé de 3 mois, se présente à la consultation de l'hôpital civil le 6 mars 1904. L'enfant né dans de bonnes conditions était fort à sa naissance. Nourri au sein pendant 2 mois, on lui donna ensuite le biberon, environ 160 grammes de liquide toutes les 2 heures, plus à 2 reprises dans la nuit. Il s'agissait de lait et d'eau bouillis et mélangés à parties égales. Les selles se produisaient à 3 reprises dans la journée, sèches et blanches comme du mastic. Le sommeil était bon. On ajouta presque immédiatement deux bouillies de gruau par jour. Il y a 14 jours l'enfant fut pris de vomissements : le premier jour il rejeta son lait, le lendemain les vomissements furent noirâtres. En même temps l'enfant s'était amaigri, mais le poids aurait remonté immédiatement.

Actuellement, l'enfant est chétif, à téguments pâles présentant un coryza qui remonte à la naissance, mais qui s'est fortement accentué depuis 15 jours. Il présente dans la moitié inférieure du corps une éruption qui part de l'ombilic, se caractérisant par des excoriations à fleur de peau alternant avec des papules excoriées et infiltrées. Il n'y a pas de psoriasis palmaire ni plantaire, pas d'excoriations de la marge de l'anus, pas de fissures rétro-auriculaires ou au pourtour des lèvres. Le foie et la rate débordent de 2 travers de doigt. Il existe de la polymicroadénopathie rétro-cervicale. Les poumons et le cœur fonctionnent normalement. Les bourses sont œdématiées et empêchent de se rendre compte de l'état des testicules.

L'enfant fut soumis au traitement par la liqueur de Van Swieten, mais il ne reparut plus.

EXAMEN DU SANG, *le 7 mars 1904.*

1. *Sang pur.* — Hématies bien colorées en piles et en îlots interceptant des lacs dans lesquels on trouve quelques plaques cachectiques, de nombreux globules blancs et des hématoblastes. Pas de pseudoparasites. Pas de réticulum.

2. *Numération.* — Par millimètre cube du sang :

N = 3 720 000 R = 2 213 806 G = 0,59 H = 193 950
B = 21 390 Rn = 17,80 (normoblastes)

Les hématoblastes assez nombreux sont petits, peu mobiles.

3. *Numération des blancs.*

	Sur 600 p. 100.
Polyneutro	18
éosino	0,50
Lymphocytes	78,66
Mono clairs	1,83
Mastzellen	0
F. de transition	0,83
Myélocytes :	0
neutro	0,16
éosino	

4. *Sang sec coloré sur lames.* — *Fixations :* Dominici, Lenoble, acide osmique à 1/50. *Colorations :* Triacide, Unna, Éosine, bleu de méthylène, bleu de toluidine, hématoxyline.

Hématies bien colorées, de calibre égal, avec une petite proportion de normoblastes. — *Lymphocytose :* lymphocyte de toutes les variétés. Diminution considérable des polynucléaires; les éosinophiles sont pour ainsi dire absents. Quelques cellules anormales sont des myélocytes neutrophiles.

Obs. XI. — *Syphilis héréditaire ne s'accompagnant pas de gros foie ni de grosse rate. Amélioration très rapide.*

Anémie très légère portant sur le nombre des globules. Pas de réaction normoblastique, mais myélocytose. Lymphocytose avec leucopénie des polynucléaires. Coagulation normale.

Christ..., Pierre, 4 mois et demi, se présente à la consultation de l'hôpital civil le 20 novembre 1906. C'est le sixième enfant. Les autres, venus avant terme à 7 ou 8 mois meurent à 3 ou 4 mois avec des boutons et du coryza. Le père éthylique a été soigné à la consultation de l'hôpital pour du prurigo accompagné d'ecthyma. La mère, âgée de 26 ans, ne présente pas de manifestations syphilitiques. Le sujet serait venu à terme d'après la sage-femme. Un mois après sa naissance il eut une éruption. Son poids pris à la Goutte de lait le 9 novembre était de 7 livres et demie. Actuellement, c'est un enfant athrepsié présentant des seins développés avec un abcès périmalléolaire interne de la jambe gauche, on ne constate de ganglions qu'au niveau des aines. Il présente dans la bouche des plaques ptérygoïdiennes de Parrot; il offre en outre une cyanose assez prononcée, mais n'a pas de doigts hippocratiques. On constate sur le corps une éruption constituée par de petits éléments surélevés à surface brillante. On trouve en outre à la face interne des cuisses des papules saillantes qui se prolongent jusqu'au niveau du pli fessier droit. On ne constate pas de fissures rétro-auriculaires, péribuccales ou périanales. Il n'y a pas de pemphigus palmaire ou plantaire. Les poumons et le cœur sont sains. La rate n'est

pas perceptible ; le foie ne déborde que d'un travers de doigt. On ordonna 6 gouttes de liqueur de Van Swieten. Le 27 novembre on constatait déjà une amélioration notable et la plupart des signes étaient en voie d'amendement. 12 gouttes de liqueur de Van Swieten. Le 8 décembre 1906, l'éruption avait disparu, le poids était de 4kg,500. On ne sentait toujours pas la rate. La température de l'enfant étaient basse et il avait tendance à se refroidir et à rester cyanosé. L'oreille droite devint le siège d'un écoulement médiocre. On porta la liqueur de Van Swieten à 24 gouttes par jour. Le 18 décembre, l'état était moins bon et l'on vit apparaître de petites ulcérations rouges au niveau des cuisses. Toujours pas d'hypertrophie de la rate. — 21 décembre. Dr Bonain soigne l'enfant pour une otite moyenne suppurée avee petite perforation tympanique à droite ; les fosses nasales étaient normales. Au début de janvier 1907, l'oreille était en bon état, l'enfant avait augmenté d'un kilogramme et pesait 11 livres. Il ne revint plus consulter.

EXAMEN DU SANG, *le 22 novembre 1906*.

1. *Sang pur*. — Hématies bien colorées en piles et en îlots assez compacts interceptant des lacs dans lesquels on trouve un très grand nombre de leucocytes, et de fort nombreux hématoblastes. Pas de pseudo-parasites. Très rapidement on voit se former un reticulum n° 3.

2. *Numération*. — Par millimètre cube du sang.

N = 3 255 000 R = 2 770 382 G = 0,85 B = 18 848 H = 465 000

Hématoblastes très abondants, de toutes tailles, pour la plupart gros, très mobiles.

3. *Coagulation*. — Quelques gouttes de sang ont été recueillies sur une lame par la méthode de M. Labbé. Coagulation en 5 minutes. Caillot rose. Séparation rapide d'un sérum dont la quantité est à peu près équivalente au caillot.

4° *Numération des blancs*. — Sur 1.000.

	Sur 1 000 p. 100
Polyneutro	44,90
éosino	1,10
Lymphocytes	51,40
Mono clairs	1,90
Mastzellen	0,10
F. de transition	0,50
Myélocytes :	
neutro	0,10
éosino	0

5. *Examen du sang sec coloré sur lames*. — *Fixation :* Dominici, Lenoble, acide osmique à 1/50. — *Colorations :* Triacide, Unna, éosine,

méthylène, Éosine, Toluidine. Hématies pour la plupart égales, présentant un centre décoloré. Polychromatophilie au bleu de toluidine. Pas de globules rouges à noyau. Leucocytose avec lymphocytose prédominante : on n'y voit pas la variété à protoplasma coloré d'Hayem. Leucopénie des polynucléaires en général; les éléments de cette variété n'ont rien d'anormal. Pas de mastzellen. Présence d'un nombre extrêmement restreint de myélocytes à grains éosinophiles. Pas d'éosinophiles mononucléés.

Obs. XII. — *Syphilis héréditaire avec athrepsie sans grosse rate ni gros foie. Mort.*

Anémie du troisième degré, améliorée rapidement par le traitement. Coagulation normale avec caillot rapidement diffluent. Réaction normoblastique légère survenue après le traitement, peut-être due à des suppurations cutanées. Leucocytose extrême avec polynucléose neutrophile et présence de grandes cellules diffluentes disparaissant après le traitement mercuriel. Leucopénie des éosinophiles et des mastzellen. Myélocytose légère. Hyperleucocytose polynucléaire agonique.

Examen histologique. — *Transformation myéloïde uniquement localisée à la moelle osseuse. Inertie des autres appareils hématopoiétiques. Infiltration éosinophilique des parois de l'estomac.*

Min..., Élisabeth, 1 mois et demi, nous est amenée à la consultation de l'hôpital civil le 12 janvier 1907. Le père est inconnu; la mère a été soignée au dispensaire pour des accidents syphilitiques. L'enfant est abandonnée : elle est dans un complet état d'athrepsie avec plaques ptérygoïdiennes de Parrot et seins gonflés. Elle présente des fissures aux lèvres et aux narines avec coryza. Elle a de plus de l'ophtalmie purulente et une éruption papuleuse des fesses et des cuisses sans infiltrations profondes. La paume des mains et la plante des pieds sont en voie de desquamation. Il existe quelques râles sonores dans la poitrine. Le ventre est modérément gros, la rate n'est pas perceptible, le foie ne déborde qu'à peine. Il existe 4 ou 5 selles diarrhéiques journalières. Polymicro-adénopathie généralisée. Séance tenante, on fait quelques étalements du sang du doigt et l'on ordonne 15 gouttes de liqueur de Van Swieten en 3 fois. Cette quantité est portée rapidement à 20 et même 25 gouttes. Après une amélioration légère constatée le 22 janvier, l'enfant s'affaiblit ensuite et se refroidit. Son poids qui, le 5 janvier, était de 3^{kg},130 (l'enfant est née à terme le 22 novembre 1906), s'abaisse ensuite progressivement pour n'être plus que de 2^{kg},910 le 15 janvier et 2^{kg},850 le 9 février. Le 2 février l'enfant était un peu plus vivace, mais elle présentait un peu partout des abcès, en particulier au niveau de la nuque à droite, et au-dessus de la malléole interne à gauche. Elle avait encore des fissures aux lèvres, mais elle n'avait plus que 2 selles par jour. La rate échappe toujours à la palpation, le foie débordait légèrement. La température rectale était de 36°,9. Le cœur et

les poumons étaient sains. On n'a pu se procurer des urines de l'enfant. *Le 23 février 1907*, athrepsie arrivée à son dernier terme. On ne sent ni le foie ni la rate. Il existe de l'œdème de la vulve, une eschare au niveau des trochanters et des fissures aux lèvres La peau est décolorée. On constate aux bases des poumons de petits râles fins analogues à des râles crépitants qui disparaissent quand l'enfant respire profondément. La respiration est calme, Le cœur bat régulièrement et vigoureusement. Le ventre est légèrement ballonné. La température est de 36°,2. Les extrémités sont violacées. La mort survint doucement le 26 février à 8 heures du soir.

EXAMEN DU SANG

1. *Sang pur dans la cellule à rigole.* — Le 24 janvier 1907. Hématies assez peu colorées en petites piles et en tout petits îlots, séparant des mers plasmatiques dans lesquelles on trouve une forte proportion de leucocytes et de nombreux hématoblastes, parfois en amas. Pas de pseudo-parasites. Nombreuses plaques cachectiques. Pas de réticulum.

4 février 1907. — Piles assez épaisses et amas consistants et bien colorés interceptant des mers et des lacs dans lesquels on trouve un très grand nombre de globules blancs et d'hématoblastes. Rapidement on voit se former un réticulum intermédiaire entre le numéro 2 et le numéro 3. Pas de pseudo-parasites.

2. *Numérations.* — Par millimètre cube du sang.

24 janvier 1907..	N = 2 831 230	R = 1 773 045	G = 0,62
B = 31 000	H = 688 200	Rn = 26 (normoblastes).	
4 février 1907. .	N = 4 438 000	R = 2 216 306	G = 0,50
B = 31 124	H = 321 625	Rn = 25,80 (normoblastes).	

1er Examen : Hématoblastes extrêmement nombreux, de tous calibres, immobiles.

2e Examen : Hématoblastes de toutes tailles, rapidement immobilisés.

3. *Coagulation.* — 4 février 1907. Le sang s'écoule difficilement : quelques gouttes tombent sur les bords de l'éprouvette. La petite éprouvette est à demi remplie et se coagule en 7 minutes. Le caillot rouge est surmonté d'une toute petite couenne. La séparation commence 5 minutes après : le sérum augmente rapidement et après une heure vingt occupe la moitié de l'éprouvette. Ce sérum clair est très peu pigmenté. Après soixante-douze heures la quantité reste la même ; ce sérum n'a que peu de tendance à se charger d'hémoglobine, réaction alcaline. Rien au spectroscope. Le caillot d'un rouge noir est diffluent.

4. *Numération des blancs.*

	11 janvier 1907. Sur 1 000 avant tout traitement. p. 100.	24 janvier 1907. Sur 1 000 p. 100.	4 février 1907. Sur 1 000. p. 100
Polyneutro.	68	71,20	68,70
éosino.	0,90	1,80	0,60
Lymphocytes	28,30	22,40	23,90
Mono clairs.	1	2,90	2,30
Mastzellen.	0,10	0,10	0,00
Formes de transition.	1,20	1,30	3,10
Myélocytes :			
neutro.	0,50	0,30	1,20
éosino.	0,00	0,00	0,20
Pas de globules rouges à noyau.		Peu de Rn.	Peu de Rn.

5. ***Examen du sang sec coloré sur lames.***

Fixations : Dominici, Lenoble. Acide osmique à 1/50. — ***Colorations :*** Triacide, Unna, éosine, toluidine; bleu de méthylène; hématoxyline d'Ehrlich.

22 janvier 1907. — Hématies bien colorées, d'apparence vigoureuse, sans poïkilocytose, mais avec des différences de calibre assez peu marquées. Un assez grand nombre de microcytes, pas de polychromatophilie, pas de globules rouges nucléés. Hématoblastes d'apparence normale. Leucocytose avec polynucléose à grains serrés, à noyaux diffluents multiples. Les grains sont rouges, rappelant des pseudo-éosinophiles. Quelques-uns de ces éléments sont énormes avec noyaux en boudin parfois occupant une grande partie de la cellule. Ils représentent probablement des formes de transition. A côté on trouve de rares myélocytes neutrophiles à noyaux très pâles avec chromatine diffuse surtout visible avec le bleu de Unna. Lymphocytes de toutes les variétés dont quelques-uns ont l'apparence de noyaux libres : corps foncés, vivement colorés par le bleu de Unna sans protoplasma apparent, du volume d'un globule rouge ou un peu plus petits. Les éosinophiles sont très rares ainsi que les autres variétés.

24 janvier 1907. — Même aspect des globules rouges, mais on constate la présence d'un petit nombre de globules rouges à noyau (1 normoblaste sur 6 préparations). Leucocytose avec polynucléose, avec un peu plus d'éosinophiles et de mono clairs. On ne retrouve plus les grandes cellules diffluentes du premier examen.

4 février 1907. — Même aspect qu'au deuxième examen.

EXAMEN DU SANG, ***le 25 février 1907.***

1. *Sang pur.* — Hématies en piles et en amas bien colorés, mais dont on distingue difficilement les éléments les uns des autres. Elles inter-

ceptent des lacs dans lesquels on trouve des amas d'hématoblastes et une quantité prodigieuse de leucocytes. Rapidement on voit se former un réticulum à fibrilles moyennes rapprochées. Pas de pseudo-parasites. *Sang agonique.*

2. *Coagulation.* — Le sang coulant difficilement, il a été impossible de s'en procurer une quantité suffisante pour l'étudier.

3. *Numération.* — Par millimètre cube du sang :

Hématoblastes très nombreux, de tous calibres, parfois en amas.

N = 3 969 000 R = 2 955 075 G = 0,74 B = 67 270
H = 551 225 Rn = 0.

4. *Numération des globules blancs.* — Sur 1 000 : Polyneutro = 87,80 p. 100. Polyéosine = 0,10. Lymphocytes = 6,90. Monoclairs = 0,70. Mastzellen = 0. Formes de Transition = 2. Myélocytes neutro = 2,50. Myélocytes éosino ou basophiles = 0.

5. *Sang sec coloré sur lames.* — Mêmes fixations, mêmes colorations. *Hématies* sans altérations notables, bien colorées avec un certain nombre de tout petits globules nains. Pas de globules rouges nucléés. Hématoblastes normaux. Nombre prodigieux de leucocytes polynucléaires neutrophiles à grains serrés parmi lesquels on trouve un assez grand nombre de myélocytes neutrophiles. Toutes les autres variétés sont diminuées : les éosinophiles sont exceptionnellement rares. Pas de mastzellen.

Autopsie pratiquée le 25 février 1907 à 9 heures et demie du matin.

Le poids du cadavre est de 1 400 grammes. Son aspect est absolument le même qu'au dernier examen pendant la vie. Le cœur ne présente rien de particulier. Les poumons ont une coloration jaune, ils n'offrent pas d'altérations, il n'y a pas de ganglions bronchiques. La rate ne déborde pas les fausses côtes, elle pèse 10 grammes. Elle est petite et présente de la périsplénite très localisée sur sa face externe. La coupe en est rouge et solide. Le foie déborde d'à peu près un travers de doigt. Son poids est de 160 grammes. La vésicule biliaire renferme une bile jaune ambrée. Les reins sont sains, ils paraissent petits, leur poids est pour chacun de 18 grammes. On ne trouve pas de thymus. La moelle osseuse fémorale est rouge, ainsi que la moelle des côtes et des vertèbres, le sternum ne présente de moelle en activité que sur une étendue limitée représentant un cylindre rouge faisant contraste avec la blancheur du reste de l'organe. Les ganglions mésentériques sont petits et apparaissent comme des taches laiteuses sur le mésentère.

Examen microscopique des organes. — Fixation par le liquide de Dominici pendant 30 minutes (solution de sublimé iodée). Inclusions à la paraffine. Colorations : bleu polychrome de Unna. Éosine, violet de méthyle, éosine, bleu de méthylène, éosine, hématoxyline d'Ehrlich.

1. *Moelle osseuse.* — *Sur les coupes,* elle est en transformation myéloïde totale. On y trouve :

1° Un très grand nombre d'hématies avec des hématies nucléées ordinaires (normoblastes) à un ou deux noyaux par division directe ;

2° Des lymphocytes indifférenciés au noyau délicat sans protoplasma périphérique, à chromatine répartie sous forme de grains à la périphérie : les uns sont clairs, les autres foncés ;

3° Des myélocytes basophiles provenant des précédents et arrivés à divers degrés de développement : ils sont sertis par une couche de protoplasma basophile plus ou moins abondante. Ils sont en plus ou moins grand nombre ;

4° De rares myélocytes éosinophiles ;

5° Des mégacaryocytes ;

6° Enfin de rares éléments lymphoïdes parmi lesquels des plasmazellen.

Quelques éléments basophiles sont en caryokinèse avec deux noyaux foncés aux deux pôles de la cellule. D'autres sont en voie de division directe reconnaissable aux deux noyaux clairs juxtaposés dans le corps de la cellule.

Ces mêmes éléments se retrouvent dispersés sur les étalements.

2. *Rate.* — Au niveau des corpuscules de Malpighi, les lymphocytes sont remarquables par l'intensité de coloration de leurs noyaux.

Les cellules de la pulpe appartiennent toutes à la variété lymphoïde. On ne trouve pas de transformation myéloïde.

Les étalements ne montrent que des lymphocytes ou de rares mono clairs au milieu des globules rouges.

3. *Foie.* — Il ne présente que des phénomènes de congestion banale au niveau desquels les cellules hépatiques sont diminuées de volume. Nulle part elles ne paraissent altérées. Mêmes remarques pour les étalements.

4. *Ganglion mésentérique.* — Ce ganglion était macroscopiquement d'aspect normal. Il a été coupé avec le mésentère dans lequel il était inclus.

Les masses folliculaires et les follicules sont constitués par d'abondants leucocytes à noyau très coloré dépourvu de protoplasma.

Le système caverneux et les sinus sont bourrés de lymphocytes à protoplasma clair en général, entre lesquels on voit des capillaires gorgés de sang. On y rencontre aussi de grandes cellules à noyau pâle, à protoplasma faiblement rosé présentant de larges espaces plus clairs (stomates) et qui sont des macrophages à l'état de repos. Il existe en outre des mastzellen. Nous n'y avons pas vu de cellules mères de globulins.

5. *Estomac.* — Les parois musculo-fibreuses sont normales. La trame délicate de la muqueuse est criblée par une formidable quantité de cellules éosinophiles. Elles sont ponctuées d'un noyau unique, rarement

double, arrondi et serti d'un protoplasma à gros grains rouges. Elles infiltrent le derme de la muqueuse où on les rencontre par groupes de 12 à 15. On les rencontre également sur la coupe des glandes où elles se trouvent mélangées aux cellules de bordure; elles peuvent se voir encore au-dessous de celles-ci, dans les assises cellulaires.

Cependant les capillaires qui montent entre les glandes en sont dépourvus.

Sur les coupes au bleu polychrome, ces cellules se montrent sous l'aspect d'éléments arrondis, à noyau très coloré, serti d'un protoplasma bleuâtre où se montrent vaguement des sphérules. Il n'y a pas de mastzellen.

6. *Intestin.* — Dans la trame de la muqueuse circonscrivant les glandes, on trouve des cellules ayant toutes les apparences des lymphocytes et des plasmazellen, et des éosinophiles à un ou deux noyaux. Mais le nombre de ces derniers est de beaucoup inférieur à ce qui existe dans l'estomac. On ne les trouve qu'à des intervalles éloignés. Leurs grains semblent plus condensés et plus dorés. On ne les trouve pas dans la coupe transversale des glandes.

Avec le bleu de Unna, certaines cellules de la muqueuse se précisent. Il existe un grand nombre de plasmazellen et surtout une forte proportion de lymphocytes à noyau pâle et chromatine délicate sans protoplasma ambiant. D'autres à noyaux plus foncés s'entourent de protoplasma.

Les mastzellen sont absentes. Le pourtour de certaines glandes est constitué par des noyaux épithéliaux ayant l'aspect de lymphocytes.

7. *Corps thyroïde.* — Vésicules normales séparées par des travées conjonctives épaisses, dans lesquelles on voit des cellules conjonctives et des lymphocytes.

8. *Poumons.* — Ils ne présentent pas d'autres altérations qu'une congestion des capillaires alvéolaires.

9. *Reins.* — Pas d'autres altérations qu'une congestion des capillaires des glomérules.

OBS. XIII. — *Syphilis acquise (plaques muqueuses vulvaires et roséole cervicale) en voie d'amélioration.*

Anémie très légère portant sur la valeur globulaire. Coagulation normale. Éosinophilie légère, lymphocytose, réaction myéloïde légère intéressant uniquement la série blanche.

Lans..., Marie-Louise, âgée de 18 mois. La mère de l'enfant se présente à l'hôpital en décembre 1906 pour des syphilides psoriasiformes généralisées bientôt compliquées d'iritis de l'œil droit. Elle a eu trois enfants morts les deux premiers de méningite, un troisième de rougeole. Elle a six autres enfants bien portants, indemnes de toute tare syphilitique que nous avons examinés. La dernière, le sujet actuel, a

présenté, il y a trois mois et demi, des éléments papuleux à la vulve pour lesquels un médecin ordonna du sirop de Gibert. L'amélioration se produisit rapidement et, au moment où nous l'examinons, l'enfant ne présente plus que des vestiges de plaques muqueuses vulvaires. Au niveau du cou existent des éléments de coloration jambonnée. Le reste des appareils est sain, sauf l'oreille droite, atteinte d'écoulement remontant déjà à quelques semaines et pour laquelle la mère n'a pas jugé à propos de consulter. Nous n'avons examiné l'enfant qu'à cette seule reprise, la mère qui revenait à l'hôpital pour elle-même jugeant que la guérison faisait des progrès suffisants sans nécessiter de nouveaux examens.

Examen du sang, *5 décembre 1906.*

1. *Sang pur.* — Hématies en piles épaisses et en îlots bien colorés interceptant des lacs et des mers plasmatiques dans lesquels se trouvent des leucocytes assez abondants et de nombreux hématoblastes. Pas de réticulum, mais après quelques minutes d'attente, les hématoblastes deviennent le point de départ d'un réticulum incomplet.

2. *Numération.* — Par millimètre cube du sang :

N = 4 650 000 R = 2 216 306 G = 0,50
B = 16 150 H = 430 900.

Hématoblastes peu mobiles, très abondants, de toutes les tailles.

3. *Coagulation.* — Quelques gouttes de sang ont été recueillies dans la petite éprouvette, prise et coagulation en cinq minutes. Caillot rouge. Très rapidement, séparation d'un sérum clair, très peu coloré, ne présentant rien d'anormal.

4. *Numération des blancs.* — Sur 500.

	P. 100.
Polyneutro	56,80
éosino	6
Lymphocytes	32,40
Mono clairs	3,60
Mastzellen	0,00
Formes de transition	0,40
Myélocytes :	
neutro	0,80

5 *Sang sec coloré sur lames.* — *Fixations :* Dominici, Lenoble. Acide osmique à 1/50e. *Coloration :* Triacide. — Unna. — Éosine méthylène. — Éosine toluidine. — Eosine hématéine acide.

Hématies bien colorées, de volume sensiblement égal avec prédominance d'éléments de calibre moyen. Polychromatophilie légère. Hématoblastes nombreux. Pas de globules rouges nucléés. *Leucocytes* abon-

dants avec nombreux lymphocytes. Diminution de polynucléaires normaux par ailleurs. Peu de formes de transition et pas de mastzellen. Mais on constate la présence d'un nombre assez abondant de myélocytes neutrophiles.

OBS. XIV. — *Syphilis acquise caractérisée par des syphilis périanales ulcérées.*

Très légère anémie portant sur le calibre des globules et leur valeur globulaire. Légère réaction hématoblastique. Leucocytose avec lymphocytose et réaction myéloïde peu intense et banale. Éosinophilie légère.

Gueg..., Anna, âgée de 10 mois, se présente à la consultation de l'hôpital civil le 13 novembre 1906. Le père est inconnu, la mère a un chancre du sein. C'est le premier enfant. Elle est venue au monde dans de bonnes conditions, et a été nourrie au sein. Le début des accidents actuels remonte à deux ou trois mois par une sorte d'abcès dans la région périanale. Actuellement elle présente des plaques muqueuses ulcérées de la région vulvo-périanale. Par ailleurs, c'est une belle enfant, et qui ne présente rien d'anormal. L'abdomen est souple, la rate n'est pas perceptible, le foie déborde les fausses côtes d'un travers de doigt. On fait prendre une cuillerée à café de liqueur de Van Swieten tous les jours. Sous l'influence de ce traitement, il se produisit une amélioration manifeste, mais le 18 décembre, l'enfant qui avait augmenté de poids avait encore des syphilides ulcérées. Ce n'est qu'en janvier 1907 que leur cicatrisation se produisit.

La mère examinée en même temps que l'enfant avait un chancre induré du sein gauche à type éléphantiasique accompagné de plaques muqueuses de la gorge. Se soignant très mal, elle fit du rupia syphilitique presque généralisé. Le grand-père de l'enfant, âgé de 43 ans, très vieux d'apparence, a été soigné par nous dans le cours de l'année 1906, pour des syphilides crustacées des bras et des avant-bras s'accompagnant d'nne gômme scrofulo-syphilitique de la face externe du bras droit guérie avec le baume du Pérou et le traitement spécifique en quatre mois.

EXAMEN DU SANG, *14 novembre 1906.*

1. *Sang pur.* — Hématies en piles épaisses et en amas colorés interceptant des lacs dans lesquels se trouvent un nombre assez considérable de globules blancs et de très nombreux hématoblastes. Rapidement on voit se former un réticulum incomplet.

2. *Numération.* — Par millimètre cube du sang.

$$N = 5\,908\,600 \qquad R = 2\,955\,075 \qquad G = 0{,}50$$
$$B = 11\,160 \qquad H = 266\,600.$$

Hématoblastes pour la plupart volumineux, peu mobiles.

3. *Numération des blancs.* — Sur 1000.

	P. 100.
Polyneutro	47,20
éosino	6,80
Lymphocytes	42,80
Mono clairs	2,20
Mastzellen	0,10
Formes de transition	0,70
Myélocytes :	
neutro	0,10
éosino	0,10

4. *Sang sec coloré sur lames.* — *Fixation :* Dominici, Lenoble. Acide osmique 0/50°. *Coloration :* Triacide. — Unna. — Éosine, hématoxyline d'Ehrlich. — Éosine toluidine, bleu de méthylène.

Hématies bien colorées, à centre légèrement blanchâtre, sans poïkilocytose, mais avec polychromatophilie et anisocytose. Pas de globules à noyau. Hématoblastes abondants. Nombreux leucocytes avec, en nombre à peu près égal, les polyneutro et les lymphocytes. Grand nombre d'éosinophiles. On trouve un nombre très restreint d'éléments mononucléés neutrophiles à noyau rond, tassé, bien coloré, réfugié à un pôle de la cellule.

OBS. XV. — *Fœtus de 6 mois, ayant vécu 24 heures, provenant d'une mère syphilitique.*

Transformation myéloïde intense et totale avec réaction lymphoïde plus discrète des appareils hématopoiétiques. Réaction éosinophilique prédominante. (30 juin 1903.)

Le fœtus âgé de 6 mois a vécu 24 heures. La mère présentait des plaques muqueuses à la face interne des grandes lèvres et dans les plis génito-cruraux, avec deux ou trois papules dans la région hypogastrique. Elle ne se serait aperçue des manifestations syphilitiques que 15 jours avant son entrée à la Maternité. Elle aurait eu également de violents maux de tête depuis près d'un mois. Le Dr Bouquet, qui nous a fourni ces détails, fait remonter l'origine probable de la syphilis à deux ou trois mois environ avant l'accouchement.

Examen microscopique des organes hématopoiétiques. — Fixation dans le sublimé acétique. — Coloration par l'éosine hématéine acide; éosine, bleu de méthylène; triacide d'Ehrlich. — Inclusion : celloïdine.

Foie. — Avec un faible grossissement, la disposition lobulaire est difficilement reconnaissable, et les travées hépatiques sont séparées par des globules rouges et blancs en nombre considérable. En de certains points, les cellules blanches sont accumulées de façon à constituer de véritables agglomérations. On ne reconnaît que difficilement la limite des lobules; les veines centrales sont très dilatées. On reconnaît aussi

quelques espaces portes, au niveau desquels les vaisseaux ont subi des phénomènes d'infiltration fibreuse. On trouve parfois des hémorragies. A l'immersion, les travées cellulaires sont aplaties; les cellules paraissent en voie d'atrophie, leurs noyaux sont mal colorés, et le protoplasma de la plupart d'entre elles paraît vaguement granuleux. Les capillaires qui les limitent sont bourrés d'un très grand nombre de cellules, parmi lesquelles on reconnaît :

a) Des hématies franchement rouges, avec parfois un noyau. Ce sont surtout des normoblastes, mais aussi quelques mégaloblastes, dont certains paraissent en cinèse.

b) Un nombre considérable d'éosinophiles se présentant sous plusieurs aspects : tantôt on ne voit que des grains masquant un noyau plus profond. Ailleurs, ils entourent un noyau, *le plus souvent unique*, se présentant sous l'aspect d'une tache claire, vésiculeuse, ayant très peu pris les matières colorantes, parfois avec un nucléole peu coloré; ailleurs, mais plus rarement, ils sont ponctués par une tache très petite, ayant avidement pris les couleurs basiques, qui serait peut-être un nucléole très coloré. Ces cellules ne sont qu'exceptionnellement polynucléées. Elles se disposent en séries linéaires dans certains capillaires qui en sont bourrés. C'est ainsi qu'on peut en compter 26 dans un champ microscópique. On les rencontre aussi en nombre considérable entre les cellules du foie, parfois de 5 à 15. Les sphérules qui les composent sont tassées les unes à côté des autres; parfois, elles ont comme éclaté.

c) On constate encore un nombre considérable de leucocytes de toutes les variétés; les uns à gros noyaux vésiculeux ponctués de grains de chromatine réunis par des filaments; les autres à noyau petit, ponctiforme, très coloré, avec très mince sertissure protoplasmique légèrement bleuâtre.

d) Enfin, à titre exceptionnel, on rencontre des éléments cellulaires ponctués de 3 à 4 noyaux arrondis ou allongés, très colorés, à protoplasma souvent abondant; ils paraissent représenter des cellules en picnose. Ailleurs, on trouve des cellules avec un noyau bourgeonnant très coloré, rappelant les mégacaryocytes.

Les éléments précédents (myéloïdes et lymphoïdes) sont souvent groupés par amas, parfois enchevêtrés les uns dans les autres.

En somme, atrophie des éléments cellulaires de l'organe, transformation myéloïde et lymphoïde, telles sont les altérations que présente cet appareil. Il ne paraît pas exister de plasmazellen ou de mastzellen.

Rate. — Au milieu des abondantes cellules du tissu propre de la rate et des lymphocytes de toutes les variétés, on retrouve, disposées par amas, les cellules éosinophiles déjà signalées dans le foie. Il y a aussi une congestion intense de tous les vaisseaux, qui sont bourrés d'hématies.

Lymphocytes. — On y reconnaît toutes les variétés décrites par Dominici : à noyaux clairs ponctués de chromatine; à noyaux opaques plus petits.

Éosinophiles. — Comme dans le foie, ces cellules sont réparties au milieu des éléments propres de la rate, et sont distribuées parfois par séries de 12 à 15 par champ microscopique intercalées entre les cellules de la rate, en plein tissu splénique. Ailleurs, on n'en voit qu'une ou deux par champ. Certains vaisseaux en sont bourrés. Elles sont pourvues d'un gros noyau clair vésiculeux avec nucléole. Dans la rate, elles sont surtout abondantes dans le voisinage des vaisseaux, mais on peut les retrouver en plein tissu. On voit, en certains points, des globules rouges à noyau, mais on ne peut reconnaître parmi les lymphocytes la variété des érythroblastes incolores de Löwit. Ces hématies nucléées occupent des régions avoisinant surtout les vaisseaux sanguins. Elles appartiennent à la variété des normoblastes. On n'y trouve pas d'autres éléments caractérisant le tissu myéloïde.

Ganglion mésentérique. — On y voit les mêmes cellules éosinophiles qui sont, du reste, moins abondantes que dans les organes précédents. En certains points, on peut constater une légère réaction myéloïde.

Thymus. — Mêmes amas d'éosinophiles mononucléées que précédemment, mais ces cellules sont noyées au milieu de cellules lymphoïdes qui paraissent constituer le fond de l'organe. Mais parfois on trouve une réaction myéloïde incontestable, avec surtout des éosinophiles mononucléées.

Moelle osseuse du fémur. — Elle est en plein état réactionnel; les aréoles graisseuses, réduites au minimum, sont remplies de cellules de toutes variétés : α. Abondants éosinophiles mononucléés. — β. Globules rouges à noyau. — γ. Très peu de mégacaryocytes et de cellules-mères de Dominici.

En revanche, en certaines régions, les éléments du tissu lymphoïde dominent, mais même dans les points où ils sont le plus abondants, on retrouve la pénétration signalée dans tous les organes des cellules éosinophiles mononucléées.

EXAMEN DES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES PAR LA MÉTHODE DE L'ÉTALEMENT

Fixation : Dominici, Lenoble. *Coloration :* Triacide, — bleu de méthylène.

Foie. — 1. Présence d'un nombre considérable de globules rouges à noyau au milieu d'hématies normales. Ces hématies nucléées appartiennent, pour la plupart, aux normoblastes, mais on rencontre également un nombre assez élevé de mégaloblastes.

2. Abondance des lymphocytes et des mononucléaires, au milieu desquels on trouve des myélocytes éosinophiles en grand nombre. On constate également des myélocytes neutrophiles, mais en moins grand nombre. Sur les préparations au bleu de méthylène, quelques cellules affectent l'aspect des cellules mères à protoplasma basophile de Dominici (noyau vésiculeux, pourtour bleu), mais la coloration mal venue ne permet pas l'affirmation. — On trouve enfin quelques polynucléaires éosinophiles.

Rate. — Même aspect; de même pour le *ganglion mésentérique;* mais ici, la réaction myéloïde est plus discrète; il y a prédominance du tissu lymphoïde. — Le *thymus* présente les mêmes caractères que le ganglion.

Moelle osseuse fémorale. — Réaction myéloïde intense, avec nombre considérable de myélocytes éosinophiles. Les hématies nucléées ont souvent un noyau découpé en trèfle; on constate la présence d'érythroblastes incolores de Löwit. Présence de nombreuses cellules à protoplasma basophile de Dominici. — Enfin, réaction lymphoïde assez marquée.

(*A suivre.*)

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Précis des examens de laboratoire employés en clinique, par le professeur L. Bard, avec la collaboration de G. Humbert et H. Mallet, 1 vol. in-8 de la collection des *Précis médicaux*, de xx-627 p. avec 138 fig. en noir et en couleur. Paris, Masson et Cie, éditeurs.

Il est devenu banal de répéter que le laboratoire concourt de plus en plus à éclairer la clinique. Aussi les ouvrages consacrés aux procédés de laboratoire, qui peuvent faciliter le diagnostic, se sont-ils singulièrement multipliés depuis quelque temps. Le Précis du professeur Bard et de ses collaborateurs, MM. Humbert et Mallet, se distingue de la plupart des autres en ce qu'il s'adresse exclusivement au clinicien et que, par suite, il se borne aux techniques réalisables dans la plupart des laboratoires annexés aux services hospitaliers.

Il comprend : les *examens chimiques* des substances minérales et organiques dans les humeurs, les excrétions, les concrétions pathologiques, — les *examens physiques* relatifs aux mensurations, à la pression, aux procédés graphiques, aux propriétés moléculaires (densité, cohésion, pression osmotique), aux propriétés optiques des liquides de l'organisme (colorimétrie, polarimétrie, spectroscopie), — les *examens histologiques*, — les *examens bactériologiques*, — les *épreuves expérimentales* d'inoculation et de toxicité, — les *épreuves fonctionnelles* ou explorations destinées à apprécier les fonctions des organes digestifs et glandulaires.

C. A.

Précis de pathologie générale, par Paul Courmont, 1 vol. in-8 de 1 100 p. avec 121 fig. dans le texte (Collection Testut). Paris, O. Doin, éditeur.

Il est toujours fort difficile de condenser tout l'ensemble compliqué de la pathologie générale dans un petit Précis. M. Paul Courmont y a fort bien réussi. Son livre est clair, bien divisé, et contient un très grand nombre de faits, dont les uns sont déjà classiques, mais dont les autres ne figurent pas encore dans les ouvrages de ce genre. L'auteur,

très au courant de toutes les nouveautés, a su faire entrer dans ses descriptions, sans les surcharger de détails inutiles, tout ce qu'il y a d'essentiel dans les acquisitions les plus récentes de la science.

L'ouvrage est divisé en 4 parties comprenant : les causes des maladies, l'anatomie pathologique générale, la physiologie pathologique et l'évolution des maladies. On remarquera surtout, dans la partie consacrée à la physiologie pathologique, les chapitres concernant les échanges et les réactions humorales.

C. A.

Les nouveaux procédés de diagnostic de la syphilis, par V. MORAX, 1 broch. in-8 de 31 p. avec une planche en couleurs. Paris, O. Doin, éditeur.

Cette petite brochure vient à point pour mettre au courant des récentes découvertes sur le parasite de la syphilis, tous ceux, cliniciens ou expérimentateurs, qui s'intéressent à sa recherche.

L'auteur passe en revue la façon de prélever les produits destinés à l'examen, la technique des colorations du parasite dans les frottis et les coupes, les conditions dans lesquelles il convient d'inoculer les produits syphilitiques, soit à l'homme (auto-inoculation), soit à l'animal, enfin les réactions spécifiques des tissus et humeurs des syphilitiques, ainsi que les applications de tous ces procédés au diagnostic clinique.

Un index bibliographique, mentionnant tous les travaux récents, termine l'ouvrage.

C. A.

Le Gérant : PIERRE AUGER.

TABLE PAR NOMS D'AUTEURS DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE TOME XIX

MÉMOIRES ORIGINAUX

RECUEIL DE FAITS

NÉCROLOGIE

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE TOME XIX

A

B

C

D

E

F

G

H

I

K

M

N

O

P

R

S

T

V

TABLE DES PLANCHES HORS TEXTE

CONTENUES DANS LE TOME XIX

Pages

Paris. — Typ. PHILIPPE RENOUARD, 19, rue des Saints-Pères. — 47221

